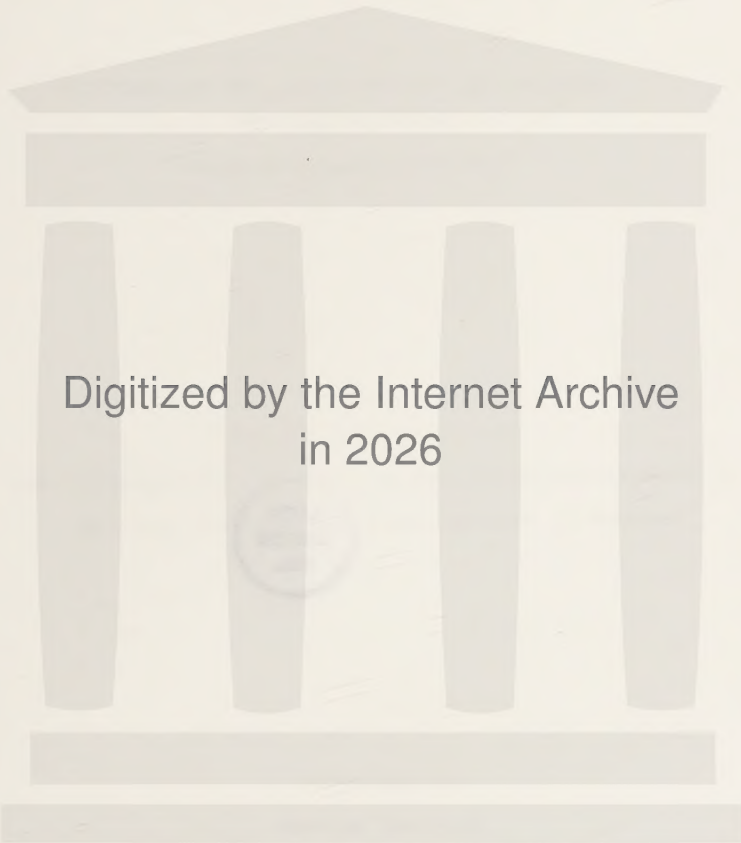


ZEITVERLAUF DER ANTIPSYCHOTISCHEN WIRKUNG VON NEUROLEPTIKA

Eine Literaturübersicht

Markus Pfeiffer

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555625_0089



Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

ZEITVERLAUF DER ANTIPSYCHOTISCHEN WIRKUNG
VON NEUROLEPTIKA

Eine Literaturübersicht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde des Fachbereichs Medizin
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Markus Pfeiffer
aus
Lindenberg

München 1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.1977

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
1.1.	Pharmakologie der Neuroleptika	1
1.2.	Klinik der Neuroleptikatherapie	3
1.3.	Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit	5
2.	Material und Methoden	6
2.1.	Auswahl der Studien	6
2.2.	Auswertung der Studien	8
2.2.1.	Auswertung des CGI	8
2.2.2.	Auswertung des BPRS	9
2.2.3.	Auswertung des RQ (AMP-System)	10
2.2.4.	Getrennte Darstellung nach Patientenmerkmalen	10
2.2.5.	Getrennte Darstellung nach Medikationsmerkmalen	11
2.2.6.	Angaben über den Eintritt der Besserung	11
2.2.7.	Einzelne Symptome	11
3.	Ergebnisse	12
3.1.	Zeitverlauf der antipsychotischen Wirkung	12
3.1.1.	Zusammenfassung von Studien nach Global Rating	12
3.1.2.	Zusammenfassung von Studien nach BPRS	14
3.2.	Getrennte Darstellung von chronischen und akuten Verläufen	16
3.3.	Getrennte Darstellung von Untersuchungsgruppen mit hohem und niedrigem Durchschnittsalter	19
3.3.1.	Studien nach Global Rating	19

	Seite
3.3.2. Studien nach BPRS	22
3.4. Getrennte Darstellung von Pheno- thiazinen und Butyrophenonen	24
3.5. Getrennte Darstellung von hoher und niedriger Durchschnittsdosis	27
3.5.1. Studien nach Global Rating	27
3.5.2. Hohe und niedrige Durchschnittsdosis bei akuter Schizophrenie	31
3.6. Zusammenstellung von Textangaben zum Wirkungseintritt aus Studien ohne An- gabe von Ratingergebnissen	33
3.7. Wirkung von Neuroleptika auf einzelne Symptome	35
3.7.1. Studien nach BPRS	35
3.7.2. Studien, die den RQ angeben (AMP)	37
4. Diskussion	39
4.1. Methode	39
4.2. Ergebnisse	40
4.2.1. Zeitverlauf der antipsychotischen Wirkung	40
4.2.2. Getrennte Darstellung von chronischen und akuten Verläufen	41
4.2.3. Getrennte Darstellung von hohem und niedrigem Durchschnittsalter	42
4.2.4. Getrennte Darstellung von Pheno- thiazinen und Butyrophenonen	42
4.2.5. Getrennte Darstellung von hoher und niedriger Durchschnittsdosis	43
4.2.6. Wirkung auf einzelne Symptome	44
4.2.7. Schlussfolgerung	45
5. Zusammenfassung	47
Summary	50
Literaturverzeichnis	53

1. Einleitung

1.1. Pharmakologie der Neuroleptika

Die Neuroleptika, einteilbar in tricyclische Neuroleptika (Phenothiazine und Thioxanthene) und Butyrophenonderivate, sind Pharmaka mit vielfältigem Wirkungsbild. Sie beeinflussen mehr oder weniger jedes Organsystem des Körpers. Auf das Nervensystem verfügen sie über ein ganzes Spektrum von Wirkungen (23, 135, 144). Seit 1951, als entdeckt wurde, daß Chlorpromazin einen günstigen Einfluß auf schizophrene Patienten hat, wurden eine Reihe von Phenothiazinderivaten entwickelt, von denen viele antipsychotische Eigenschaften haben. Etwas später fand man auch Haloperidol als wirkungsvoll in der Behandlung der Schizophrenie. Nachdem Phenothiazine und Butyrophenone weit verbreitet waren, wurde es bald deutlich, daß beide als Nebenwirkungen Parkinson-Symptome hervorrufen (135). Mit der Untersuchung der nigro-striatalen Verbindungen und der Entdeckung, daß bei Parkinsonpatienten ein Dopaminmangel im Nucleus Caudatus besteht, wurde versucht, die extrapyramidalmotorischen Effekte der Neuroleptika durch die Beteiligung von Dopamin zu erklären. 1963 beschrieben Carlsson und Lindqvist (30) die Blockade des Dopamin-Rezeptors durch Neuroleptika. Sie fanden, daß Chlorpromazin und Haloperidol die Konzentration der Dopamin-Metaboliten im Gehirn erhöhen, jedoch nicht Promethazin, eine nicht antipsychotisch wirkende Substanz. Sie nahmen an, daß die Dopaminfreisetzung durch antipsychotische Medikamente gesteigert wird, da die Rezeptorblockade über einen feed-back-Mechanismus zu einer beschleunigten Katecholamin-Biosynthese führt. Neben der Dopamin-Rezeptorblockade ist auf andere Wirkungsqualitäten der Neuroleptika hinzuweisen, wie antiadrenerge, anticholinerge und antihistaminische Effekte, Amphetaminantagonismus und Apomorphinantagonismus (2,23).

Um Substanzen auf ihre pharmakologischen Charakteristika als Neuroleptikum zu untersuchen, verwendet man drei tierexperimentelle Versuchsanordnungen (15,23): 1. Untersuchung der kataleptogenen Wirkung (Versuchstier sitzt starr in unnatürlicher Haltung) 2. Untersuchung des Apomorphin-Antagonismus (Neuroleptika hemmen das durch Apomorphin verursachte zwanghafte Nagen) 3. Untersuchung der Hemmung des bedingten Fluchtreflexes. Bei allen bisher bekannten Neuroleptika lassen sich diese drei Wirkungen auf die Versuchstiere nachweisen. Es wird angenommen, daß die kataleptogene Wirkung der Neuroleptika im Tierversuch den extrapyramidal-motorischen Symptomen des Menschen entspricht und, daß die antipsychotische Wirkung an die extrapyramidal-motorische Wirkung gebunden ist. Haase (81) stellte die Hypothese auf, daß die in der Handschrift auftretende feinmotorische Hypokinese unter Neuroleptika den Schwellenwert für den antipsychotischen Effekt bestimmen lasse. Dieser Zusammenhang, wie auch Delays alte Definition des "Neuroleptikums" wurden fragwürdig, als man in Clozapin ein antipsychotisch wirkendes Pharmakon fand, das keinen Einfluß auf das EPS hat (Stille, Hippus, 154).

1.2. Klinik der Neuroleptika-Therapie

1952 wurde von Delay und Deniker das Wirkungsbild Chlorpromazins als psychomotorische Verlangsamung, emotionale Ausgeglichenheit und affektive Indifferenz beschrieben. Von einigen Autoren (Degkwitz,40) wird die dämpfende Wirkung in den Vordergrund gestellt. Die eigentliche antipsychotische Wirkung wird über die emotionelle Dämpfung erklärt oder auch für einen primären Effekt gehalten (40). Die Zielsymptome, die mit Neuroleptikatherapie erreicht werden wollen, sind breit gefächert. Beim Vergleich der Wirkung auf Grundsymptome und akzessorische Symptome wurde vielfach eine größere Drug-Plazebo-Differenz bei den Grundsymptomen entdeckt (Cole,37). Ergebnisse anderer Studien stimmen darin überein, daß die produktiven Symptome, wie psychomotorische Erregung, Wahn und Halluzinationen besser beeinflusbar seien als "Defektsymptome" wie Störungen des Sozialverhaltens, Autismus und Affektarmut(Bobon,23).

Zur Übersicht der Anwendungsbreite der Neuroleptika dient die Einteilung in wichtige Indikationsgebiete (Benkert, Hippus, 15)

1. Psychomotorische Erregtheit
2. Psychotische Zustandsbilder mit Wahnsymptomatik, Halluzinationen und Denkstörungen
3. Chronisch verlaufende schizophrene Psychosen und Endzustände.

Die verschiedenen Pharmaka haben variierende dämpfende und antipsychotische Eigenschaften. Vorwiegend dämpfende Neuroleptika werden bei der Behandlung von psychomotorischer Erregtheit, bei Schlafstörungen und Suididalität angewandt. Bei psychotischen Zustandsbildern und Katatonien wird man ein Neuroleptikum mit gering ausgeprägter Dämpfung und stark antipsychotischer Wirkung vorziehen. Für die Langzeitbehandlung von chronischen Psychosen stehen Depotpräparate zur Verfügung. Um das Auftreten extrapyramidalmotorischer Symptome früh zu erkennen,

ist es üblich, die Behandlung einschleichend zu beginnen, mit Dosen, die durch neuroleptische Potenz und individuelle Ansprechbarkeit bestimmt sind. Die verwendeten Dosen schwanken erheblich, mitunter werden nur 1/10 oder sogar 10x der durchschnittlich verordneten Dosis (äquivalent 300mg Chlorpromazin) entsprechend der neuroleptischen Potenz verordnet.

Die Wirkung der Neuroleptika ist im Therapieverlauf durchaus nicht gleichbleibend. Es lassen sich verschiedene Wirkungsphasen beschreiben (Degkwitz, 40). Die erste Phase dauert etwa eine Woche und ist gekennzeichnet durch Sedierung, Antriebsverarmung, Schläfrigkeit und sympatholytischen Effekt. Es folgt der schnelle Übergang in die zweite Phase, die ebenfalls eine Woche dauert. Jetzt treten Antriebssteigerung, Unruhe, Ängstlichkeit, Verkürzung der Schlafzeit und sympathotoner Effekt hervor. Allmählich verläuft der Übergang in die folgende Phase, die sich in Antriebsverminderung und Gleichgültigkeit ohne Sedierung und Ermüdung äußert und als Kurphase bezeichnet wird.

Die Mehrzahl der Autoren sind sich einig, daß der Eintritt des eigentlich antipsychotischen Effekts früh zu erwarten ist. Für die Prognose der Therapie sind einige Merkmale der Patienten von Bedeutung, wie akuter oder chronischer Krankheitsbeginn, Alter, Hospitalisierungsdauer. Therapieresistenz wird mit vielfältigen Behandlungsversuchen angegangen. Möglich ist z. B. Dosiserhöhung, Umsetzen auf ein Derivat einer anderen Gruppe, Kombination, Zackenbehandlung, abwartendes Weiterbehandeln für einige Monate, da Therapieerfolge mitunter spät auftreten (2).

1.3. Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Aus der Praxis der Neuroleptikatherapie entstanden verschiedene Probleme. In unzähligen klinischen Studien werden die Wirkungen der Neuroleptika unter variierenden Bedingungen beschrieben. Die Aufgabe dieser Arbeit soll sein, einen Überblick der zahlreichen Untersuchungsergebnisse zu schaffen, mit dem Ziel den Zeitverlauf der Wirkung näher zu bestimmen. Es interessiert sowohl der Zeitpunkt des Eintritts der antipsychotischen Wirkung, als auch die Veränderung der Wirkung im Therapieverlauf. Um dies zu erreichen, werden nur Untersuchungsergebnisse zusammengefaßt, die sich auf einen bestimmten Zeitpunkt nach Therapiebeginn beziehen und die Symptomatik mit einer vergleichbaren Methode bewerten.

Neben der Betrachtung des Wirkungseintritts, soll auch das Ausmaß der Wirkung für verschiedene Zeitpunkte untersucht werden (die Zahl der Gebesserten und die Veränderung der Psychopathologie), um einen Eindruck über die Erfolgsaussichten der Neuroleptikatherapie zu vermitteln. Die Bestimmung des durchschnittlichen Anteils ungebesserter Patienten und die Untersuchung der Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Verlaufstyp der Schizophrenie und vom Patientenalter, soll einige Zusammenhänge der Therapieresistenz beleuchten. Auch Einflüsse der Medikationsfaktoren (Dosishöhe, Derivategruppe) auf den Therapieverlauf werden dargestellt, wie auch der Zeitverlauf und das Ausmaß der Veränderung einzelner Symptome.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen ein Anhaltspunkt für therapeutische Erwartungen sein und eine Orientierung für Indikationsstellung und differenzierte Behandlungsstrategie geben.

2. Material und Methoden

2.1. Auswahl der Studien

Die Auswahl der Studien, die hier Verwendung finden, erfolgte zunächst nach den Titeln. Über 500 Arbeiten mit Titeln, die eine Untersuchung der Wirkung von tricyclischen Neuroleptika und Butyrophanonderivaten an schizophrenen Patienten versprachen, wurden durchgesehen. Arbeiten über Depotpräparate wurden nicht berücksichtigt. Etwa 40 verschiedene Neuroleptika waren Gegenstand dieser Studien. Nur wenige davon wurden häufig untersucht: Chlorpromazin, Trifluoperazin, Thiothixen, Pimozid, Haloperidol, Clozapin, Thioridazin, Mesoridazin, Fluphenazin, Clopenthixol, Clotiapin, Trifluoperidol, Perphenazin (Reihenfolge nach Häufigkeit). Durch die Entwicklung immer neuer Derivate ermuntert, befaßte sich die Mehrzahl der Autoren mit dem Wirkungsvergleich verschiedener Pharmaka (60%), weniger betrachteten ein einzelnes Präparat (40%). In einzelnen Studien wurden die mit Neuroleptika behandelten Untersuchungsgruppen mit einer Placebogruppe verglichen. Nicht in allen Studien findet man die Angabe der Patientenmerkmale wie durchschnittliches Alter, Geschlecht, akuter oder chronischer Krankheitsbeginn, Hospitalisierungsdauer. Die Dosierung erfolgt oft einschleichend und individuell angepaßt. Meist wird die mittlere Dosis einer Untersuchungsgruppe genannt, die im Durchschnitt aller Arbeiten bei 300mg Chlorpromazinäquivalent liegt. Vor die Neuroleptikagaben setzen die meisten Untersucher eine Placebovorbehandlung.

Die große Zahl der in der Psychopharmakologie geschaffenen Ratingscales erschwert den Vergleich von Ergebnissen. Folgende Scales fanden Anwendung: AMP, BPRS, CGI, HAS, IMPS, MSRPP, NOSIE, PRP, VTSRS, WBSR. Nur AMP (Arbeitsgemeinschaft für Me-

- - -

thodik und Dokumentation in der Psychiatrie), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), CGI (Clinical Global Impression) wurden häufig verwendet, so daß sie für diese Arbeit in Betracht kamen.

Da hier besonders die Verfolgung des Wirkungsverlaufs interessiert, wurde nach Studien gesucht, die in kurzen Zeitabständen wiederholt das Therapieergebnis bewerten. Leider findet man selten dieses Vorgehen, vielleicht weil die Mehrzahl der Untersuchungen dem Vergleich der Pharmaka dienen. Tägliche und wöchentliche Ratings werden nur in wenigen Arbeiten verwendet. Weiter verbreitet ist die Methode, in zwei- oder vierwöchigen Abständen den Behandlungserfolg zu dokumentieren. Häufiger werden Ratings nur vor Beginn und nach Ende der Therapie angewendet. Die Dauer der Medikation beträgt in den meisten Fällen 2 bis 3 Monate.

In dieser Arbeit konnten nur Studien mit vergleichbaren Ergebnissen zusammengefaßt werden. Die Bewertungsmethoden mußten übereinstimmen. Arbeiten mit einer der drei oben genannten Skalen, AMP, CGI und BPRS wurden getrennt gesammelt. Ferner wurden alle Arbeiten berücksichtigt, die allgemeine Angaben über den Eintritt der Besserung enthalten.

2.2. Auswertung der Studien

Es ist verständlich, daß auf der Suche nach Ratings einer Methode, die nach einer bestimmten Therapiezeit gemacht wurden (2,4,6,8,10 und 12 Wochen), nur wenige Studien gefunden wurden, die diese Forderungen erfüllen und daß zu jedem Therapiezeitpunkt eine unterschiedliche Zahl von Studien, Untersuchungsgruppen und Patienten das Ergebnis repräsentiert.

2.2.1. Methode und Auswertung des CGI-Ratingscales

CGI (Clinical Global Impression) oder Global Rating wird die einfache Methode genannt, mit den Begriffen "Verschlechterung", "leichte Besserung" bis "deutliche Besserung" das Behandlungsergebnis zu messen. Die Zahl der gebesserten Patienten, sowie die Gesamtzahl der Patienten der Untersuchungsgruppe ist angegeben.

Auswertungsmethode: Für jeden der Ratingzeitpunkte (2,4,6,8,10 und 12 Wochen nach Therapiebeginn) werden alle Untersuchungen, die die Zahl der gebesserten Patienten für den betreffenden Zeitpunkt nennen, zusammengefaßt. Die Zahlen der gebesserten Patienten (Unterscheidung von leichter Besserung und deutlicher Besserung) werden addiert und in Prozent von der Gesamtzahl der Patienten (100%) aller für einen bestimmten Zeitpunkt zusammengefaßten Untersuchungsgruppen ausgedrückt. In der graphischen Darstellung repräsentiert die Höhe der Säule den %-Anteil der gebesserten Patienten an der Gesamtzahl der Patienten, die wie die Zahl der Untersuchungsgruppen unter der Abbildung angegeben ist.

2.2.2. Methode und Auswertung des BPRS

Durch den BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) werden einzelne Symptome beurteilt. Ihre Intensität wird durch Zahlen von 1 bis 7 repräsentiert. Die Summe ergibt den Gesamt-BPRS, ein Maß für die Ausprägung der Gesamt-Psychopathologie.

In vielen Arbeiten ist das Ausmaß der Veränderung des BPRS-Wertes einer Untersuchungsgruppe in Prozent vom Wert zu Therapiebeginn angegeben.

Auswertungsmethode: Für jeden Ratingzeitpunkt (2, 4, 6, 8, 10 und 12 Wochen nach Therapiebeginn) werden alle Untersuchungen, die die Veränderung des BPRS-Wertes im Vergleich zum Wert vor Therapiebeginn für den betreffenden Zeitpunkt angeben, zusammengefaßt. Die Verminderung des BPRS-Wertes wird in Prozent vom Wert vor Therapiebeginn ausgedrückt. Diese BPRS-Reduktionen (in %) verschiedener Gruppen werden für jeden Zeitpunkt zu einer Durchschnitts-BPRS-Reduktion vereinigt, indem die BPRS-Reduktion entsprechend der Gruppengröße (Patientenzahl) in den Durchschnittswert eingehen.

2.2.3. Methode und Auswertung der Remissionsquotienten

Im AMP-System wird die Ausprägung eines Symptoms mit einer Ausprägungs-Einteilung gemessen. Ein geeigneter Wert für klinische Untersuchungen ist der Remissionsquotient (RQ). Er gibt die Ausprägung eines Symptoms während der Therapie im Verhältnis zu dessen Ausprägung vor Therapiebeginn an.

Auswertungsmethode: Für jeden Ratingzeitpunkt (1,2, 3 und 4 Wochen nach Therapiebeginn) werden alle Untersuchungen, die den Remissionsquotienten für den betreffenden Zeitpunkt angeben, zusammengefaßt. Die Remissionsquotienten verschiedener Gruppen werden für jeden Zeitpunkt zu einem Durchschnitts-Remissionsquotienten vereinigt, indem die Remissionsquotienten entsprechend der Gruppengröße (Patientenzahl) in den Durchschnittswert eingehen.

2.2.4. Getrennte Darstellung nach Patientenmerkmalen

Nicht in allen Studien ist angegeben, ob es sich bei den Untersuchungsgruppen um Schizophrenien mit akutem oder chronischem Krankheitsbeginn handelt. Soweit angegeben, wurden diese Ergebnisse getrennt dargestellt und diskutiert. Das mittlere Alter einer Untersuchungsgruppe ist in fast allen Fällen angegeben. Ausgehend vom Durchschnittsalter aller Gruppen, das 35 Jahre beträgt, wurde ein Durchschnittsalter unter 34 Jahren als niedrig, über 36 Jahren als hoch festgelegt und die Gruppen entsprechend zugeordnet.

2.2.5. Getrennte Darstellung nach Medikationsmerkmalen

Untersuchungsgruppen, die mit Phenothiazinen oder Butyrophenonen behandelt wurden, sind getrennt zusammengefaßt. Auch Untersuchungsgruppen mit unterschiedlicher Dosishöhe werden gegenübergestellt. Als mittlere Durchschnittsdosis aller Studien wurde entsprechend der neuroleptischen Potenz 300mg Chlorpromazinäquivalent ermittelt. Dosen über 350mg gelten hier als hoch, Dosen unter 250mg als niedrig.

2.2.6. Eine große Zahl von Arbeiten enthalten nur allgemeine Angaben über die Besserung, ohne die Ergebnisse quantitativ zu dokumentieren. Meist wird der Zeitraum genannt, in dem die Besserung eintrat, oder der Zeitpunkt, an dem die Besserung eintrat. Daneben gibt es Studien, die Phenothiazine und Butyrophenone in ihrem Wirkungseintritt vergleichen. Diese Angaben werden übersichtlich dargestellt.

2.2.7. In zahlreichen Studien wird die Ausprägung eines Symptoms mit BPRS oder AMP gemessen. Die mittlere BPRS-Reduktion und der mittlere RQ für verschiedene Einzelsymptome wurden unter Berücksichtigung der Patientenanteile zusammengefaßt, getrennt für jeden Ratingzeitpunkt. Ferner konnten aus verschiedenen Studien Angaben zusammengestellt werden, die ausdrücken, wann die Verbesserung der einzelnen Symptome signifikant wurde.

Hier erfolgt die Auswertung jedes einzelnen Symptoms entsprechend der in 2.2.2. und 2.2.3. angegebenen Methoden.

3. Ergebnisse

3.1. Zeitverlauf der antipsychotischen Wirkung

3.1.1. Zusammenfassung von Studien, die die Zahl der gebesserten Patienten nennen (Global Rating)

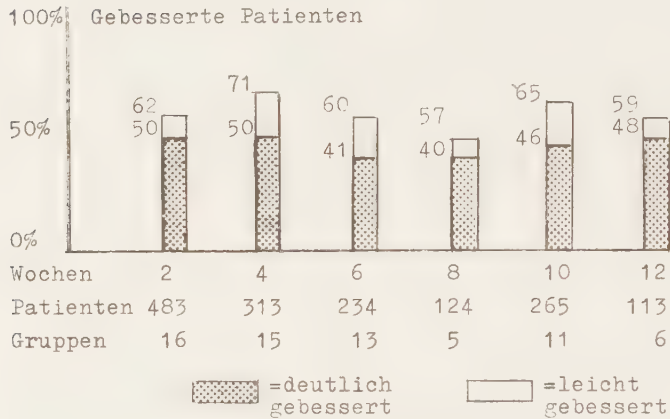


Abb.1

Zusammenfassung von Studien, die die Wirkung von Neuroleptika auf schizophrene Patienten untersuchen und mit Global Rating (Angabe der Zahl der gebesserten Patienten) bewerten. Getrennt für verschiedene Zeitpunkte nach Therapiebeginn (2,4,6,8, 10 und 12 Wochen) wurde die Summe der gebesserten Patienten in % von den Summen der Gesamtzahlen der Patienten in den Untersuchungsgruppen (=100%) ausgedrückt. Deutliche und leichte Besserungen werden unterschieden.

Ausgewertete Studien:

Rating nach

2 Wo: 5, 48, 51, 56, 64, 89, 98, 118, 124, 143, 159.
 4 Wo: 19, 64, 98, 114, 116, 124, 138, 142, 143.
 6 Wo: 20, 57, 58, 64, 95, 98, 109, 143.
 8 Wo: 64, 138, 142, 143.
 10 Wo: 20, 20a, 57, 58, 64, 114, 143.
 12 Wo: 64, 136, 142, 143.

Zur Feststellung des Anteils der gebesserten Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten im Therapieverlauf, werden alle Untersuchungen, die die Zahl der gebesserten Patienten für den betreffenden Zeitpunkt nennen (Global Rating), zusammengefaßt. Zwischen deutlicher und leichter Besserung wird unterschieden. Die addierten Zahlen der gebesserten Patienten werden in Prozent von den addierten Gesamtzahlen der Patienten in den Untersuchungsgruppen ausgedrückt. Dies erfolgt getrennt für jeden Ratingzeitpunkt. Bei allen Untersuchungsgruppen handelt es sich um schizophrene Patienten, die mit Neuroleptika behandelt wurden.

Beim Vergleich der Anteile der gebesserten Patienten fällt auf, wie wenig sie sich zu den verschiedenen Therapiezeitpunkten unterscheiden. Es schwanken die Anteile der deutlich Gebesserten zwischen 40 und 50%, der leicht Gebesserten zwischen 10 und 20%. Die Vermutung liegt nahe, daß die nach monatelanger Therapie als deutlich gebessert bezeichneten Patienten schon nach 2 Wochen gebessert waren und auch, daß nach 2 Therapiewochen keine Zunahme des Anteils der Gebesserten mehr zu erwarten ist. Zu allen Ratingzeitpunkten sind es um etwa 40% der Patienten, die keinen Therapieerfolg zeigen. Man könnte annehmen, daß es sich bei diesem fast gleichbleibenden Anteil um Krankheitsausprägungen handelt, die auf Neuroleptikatherapie nie ansprechen. Dies bedeutet, daß über den Verlauf des Therapieerfolgs bei Patienten, die der Therapie zugänglich sind, weniger ausgesagt werden kann. (In dieser Darstellung handelt es sich um Testgruppen mit akuter und chronischer Schizophrenie, sowie solche ohne Angabe des Verlaufstyps. Siehe dazu getrennte Darstellung für akute und chronische Verläufe Abb. 3 und 4).

3.1.2. Zusammenfassung von Studien, die die Gesamtsymptomatik nach BPRS bewerten

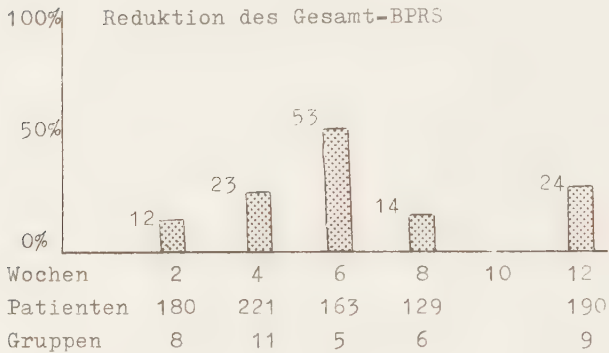


Abb.2

Der Gesamt-BPRS ist ein Maß für die Ausprägung der Gesamt-Psychopathologie. Getrennt für verschiedene Zeitpunkte nach Therapiebeginn (2,4, 6,8 und 12 Wochen) wurde seine durchschnittliche Abnahme in % vom Wert vor Therapiebeginn dargestellt.

Ausgewertete Studien:

Rating nach

- 2 Wo: 19,75,107,149,161.
- 4 Wo: 19, 75,107,112,149,161.
- 6 Wo: 47,93,165.
- 8 Wo: 10,75,107,133.
- 12 Wo: 75,93,107,136.

Um Veränderungen in der Ausprägung der psychopathologischen Symptomatik durch Neuroleptikatherapie zu erfassen, wurden Studien zusammengefaßt, die als Ratingmethode den BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) verwenden. Mit dem BPRS werden einzelne Symptome in ihrer Intensität bewertet. Die Summe ergibt den Gesamt-BPRS, ein Maß für die Ausprägung der Gesamt-Psychopathologie. Meist ist die Verminderung des Gesamt-BPRS für eine ganze Untersuchungsgruppe angegeben, in Prozent des Wertes vom Therapiebeginn. Hier wurden die Ergebnisse mehrerer Gruppen vereinigt, entsprechend der Gruppengröße (Patientenzahl) und getrennt für jeden Ratingzeitpunkt.

Über die ersten 6 Therapiewochen bemerkt man eine zunehmende Verbesserung. Die Ausprägung der Symptomatik hat nach 2 Wochen um 12%, nach 4 Wochen um 23%, nach 6 Wochen um 53% vom Anfangswert abgenommen. Nach 8 Wochen fällt eine Verschlechterung (nur 14% Reduktion) gegenüber den vorhergehenden Werten auf. Nach 12 Wochen beträgt die Verbesserung 24%.

Vergleicht man diese Schwankungen der BPRS-Werte mit den Global-Rating-Ergebnissen aus ABB. 1, die nur wenig Veränderung im Therapieverlauf zeigen, so neigt man zu folgender Erklärung: Die während des Therapieverlaufes (2-12 W.) nahezu gleichbleibende Zahl der Ungebesserten bei den Global-R.-Untersuchungsgruppen ist auch für die nach BPRS bewerteten Gruppen wahrscheinlich. Demnach würde die BPRS-Veränderung in erster Linie von den besserungsfähigen Patienten (40-60%) verursacht sein. Da das Ausmaß der Besserung vom BPRS erfaßt wird, ist erkennbar, daß sich die psychopathologische Symptomatik dieser ansprechbaren Patienten über die ersten 6 Wochen zunehmend verbessert.

Der auffallend niedrige BPRS-Wert der 8. Woche geht mit der geringsten Zahl der Gebesserten (8. Woche, Global R.) einher.

3.2. Getrennte Darstellung von chronischen und akuten Verläufen

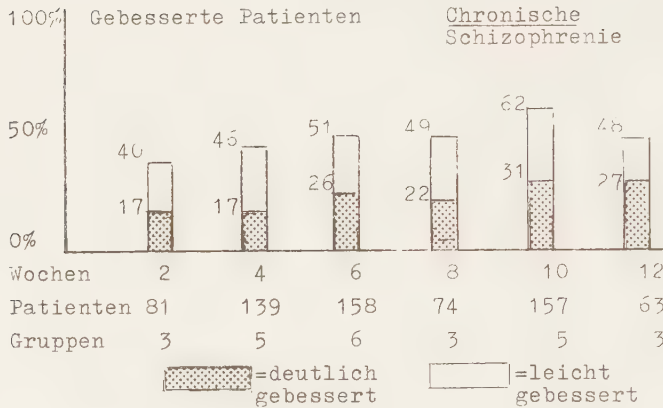


Abb.3

Zusammengefaßt wurden Studien, die nach Global Rating bewerten und deren Untersuchungsgruppen aus chronisch Schizophrenen bestehen. Über die Auswertungsmethode siehe 2.2.1..

Ausgewertete Studien:
Rating
nach

- 2 Wo: 56, 143, 159.
- 4 Wo: 114, 116, 138, 142, 143.
- 6 Wo: 20, 57, 58, 95, 109, 143.
- 8 Wo: 138, 142, 143.

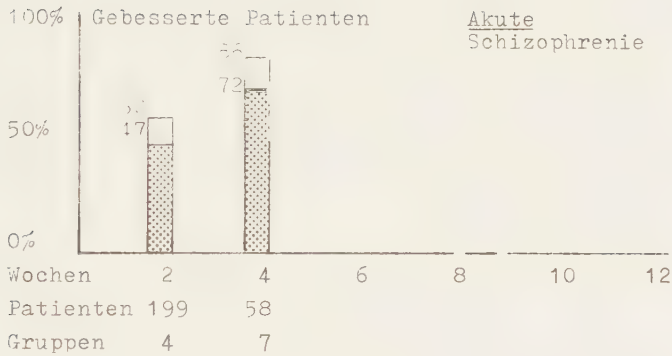


Abb.4

Zusammengefaßt wurden Studien, die nach Global Rating bewerten und deren Untersuchungsgruppen aus akut Schizophrenen bestehen. Über die Auswertungsmethode siehe 2.2.1..

Ausgewertete Studien:

Rating nach

2 Wo: 51, 118, 124

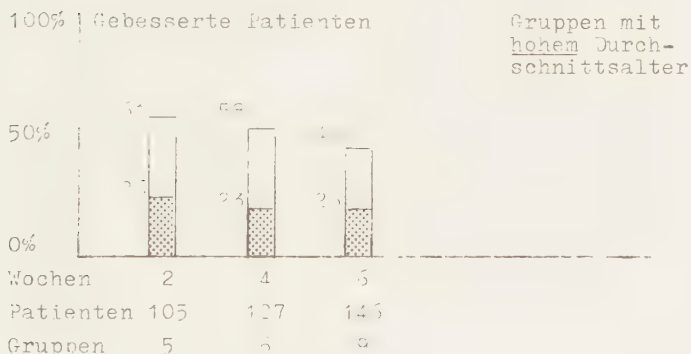
4 Wo: 124

Hier sollen Ergebnisse aus Untersuchungen mit chronischen und akuten Schizophrenien gegenübergestellt werden. Studien, die die Zahl der gebesserten Patienten nennen (Global Rating) und entweder chronische oder akute Schizophrenien untersuchen, werden getrennt zusammengefaßt. Die Summen der gebesserten Patienten werden in Prozent von den Summen der Gesamtzahlen der Patienten ausgedrückt. Dies geschieht getrennt für jeden Ratingzeitpunkt.

In den Untersuchungsgruppen mit chronischen Schizophrenien fällt der kleine Anteil der Gebesserten (zwischen 17% und 31%) auf. Nach monatelanger Therapie erhöht er sich geringfügig. Von den akuten Schizophrenien, die in vielen Studien nur über wenige Wochen behandelt wurden, sind weit mehr (47%) der Patienten schon nach 2 Wochen gebessert, ein Anteil, der unter den chronischen Schizophrenien zu keinem Ratingzeitpunkt erreicht wird. Nach 4 Wochen Therapie ist der Anteil noch höher (72%). Außerdem werden bei den Untersuchungsgruppen mit chronischen Schizophrenien vorwiegend leichte Besserungen festgestellt, während bei den Akuten die deutlich Gebesserten überwiegen.

3.3. Getrennte Darstellung von Untersuchungsgruppen mit hohem und niedrigem Durchschnittsalter

3.3.1. Studien, die nach Global Rating bewerten.



3.3.2

Getrennt zusammengefaßt wurden Untersuchungsgruppen, die sich in der Höhe ihres Durchschnittsalters unterscheiden. Als hoch wurde ein Alter über 36 Jahren festgelegt, ausgehend vom mittleren Alter aller Gruppen, das 35 Jahre beträgt.

Ausgewertete Studien:

Rating nach

2 Wo: 51, 56, 143.

4 Wo: 19, 114, 138, 143.

6 Wo: 24, 57, 58, 95, 143.

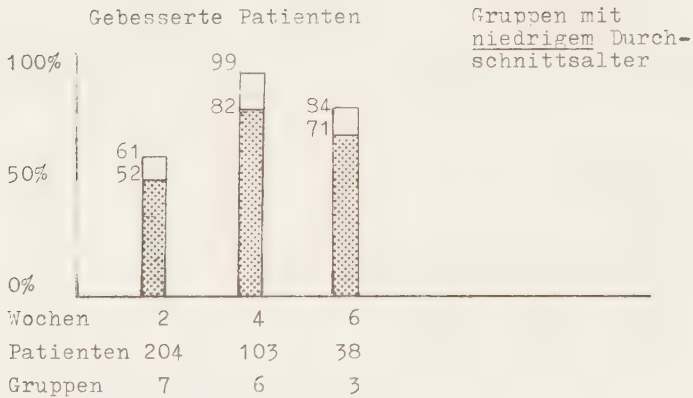


Abb.6

Getrennt zusammengefaßt wurden Untersuchungsgruppen, die sich in der Höhe ihres Durchschnittsalters unterscheiden. Als niedrig wurde ein Alter unter 34 Jahren festgelegt, ausgehend vom Durchschnittsalter aller Gruppen, das 35 Jahre beträgt.

Ausgewertete Studien:

Rating nach

2 Wo: 48, 89, 98, 124.

4 Wo: 19, 98, 124.

6 Wo: 98, 109.

Um festzustellen, welchen Einfluß das Alter der Patienten auf den Therapieerfolg hat, wurden Untersuchungsgruppen mit hohem und niedrigem Durchschnittsalter gegenübergestellt. Ausgehend vom Durchschnittsalter aller Gruppen, das 35 Jahre beträgt, wurde ein Durchschnittsalter unter 34 Jahren als niedrig, über 36 Jahren als hoch festgelegt und die Gruppen entsprechend zugeordnet. Alle Studien bewerten mit Global Rating und verwenden Schizophrenien, die mit Neuroleptika behandelt wurden.

Der Anteil aller gebesserten Patienten nach 2 Wochen Therapie ist bei den Gruppen mit hohem und niedrigem Durchschnittsalter gleich groß. Jedoch ist bei den jüngeren Gruppen der doppelte Anteil (52%) deutlich gebessert, während die durchschnittlich älteren Gruppen überwiegend leicht gebesserte Patienten aufweisen (35%). Nach vierwöchiger Therapie zeigen die Gruppen mit niedrigem Durchschnittsalter weitaus bessere Ergebnisse. (82% deutlich gebessert)

Unter den Untersuchungsgruppen mit höherem Durchschnittsalter findet man erwartungsgemäß mehr Gruppen mit chronischem Verlauf als unter den Gruppen mit niedrigem Durchschnittsalter. Dies bedeutet, daß beide Faktoren, das Alter sowie der chronische Verlauf das Ergebnis beeinflussen.

3.3.2. Studien, die nach BPRS bewerten

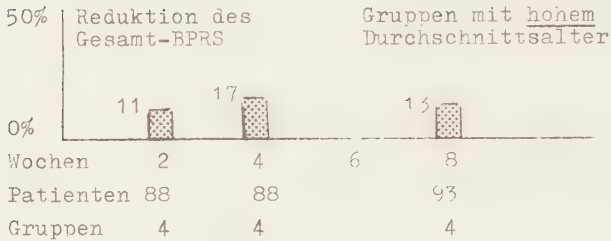


Abb.7

Zusammengefaßt wurden Studien, die nach BPRS bewerten. Als hoch wurde ein Durchschnittsalter über 36 Jahren festgelegt, ausgehend vom mittleren Alter aller Gruppen, das 35 Jahre beträgt.

Ausgewertete Studien:

Rating nach

2 Wo: 19, 75, 107

4 Wo: 19, 75, 107

8 Wo: 75, 107, 133

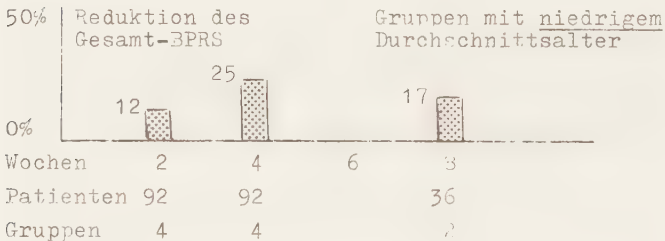


Abb.8

Zusammengefaßt wurden Studien, die nach BPRS bewerten. Als niedrig wurde ein Durchschnittsalter unter 34 Jahren festgelegt.

Ausgewertete Studien:

2 Wo: 19, 107, 149, 161.

4 Wo: 19, 107, 149, 161.

8 Wo: 10, 107.

Auch aus den Studien, die nach BPRS bewerten, konnten einige Untersuchungsgruppen mit hohem und niedrigem Durchschnittsalter gegenübergestellt werden. Das Ausmaß der Verminderung des BPRS-Wertes wurde getrennt für Gruppen mit hohem und niedrigem Durchschnittsalter in Prozent vom Wert bei Therapiebeginn angegeben. Die Zuordnung der Gruppen erfolgt wie in Abb.5 und 6. (Auswertungsmethode siehe 2.2.2.)

Die Ausprägung der psychopathologischen Symptomatik ist bei den jüngeren Patienten zu allen Ratingzeitpunkten stärker reduziert (2 Wo: 12%, 4 Wo: 25%, 8 Wo: 17%) gegenüber den älteren Patienten (2 Wo: 11%, 4 Wo: 17%, 8 Wo: 13%). Auch dieses Ergebnis spricht für die Annahme, daß bei jüngeren Patienten ein größerer Therapieerfolg zu erwarten ist oder daß der Spontanverlauf ohnehin günstiger ist. Auch hier findet man unter den Gruppen mit hohem Durchschnittsalter erwartungsgemäß mehr Gruppen mit chronischem Verlauf als unter den Gruppen mit niedrigem Durchschnittsalter. Dies bedeutet, daß beide Faktoren, das Alter sowie der chronische Verlauf, das Ergebnis beeinflussen.

3.4. Getrennte Darstellung von Phenothiazinen und Butyrophenonen

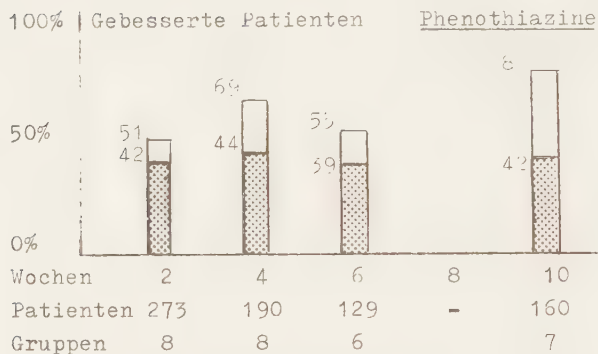


Abb.9

Zusammengefaßt wurden Studien, die nach Global Rating bewerten und deren Untersuchungsgruppen mit Phenothiazinen behandelt wurden.

Ausgewertete Studien:

Rating nach

2 Wo: 5, 51, 56, 64, 98, 118, 124, 159.

4 Wo: 19, 62, 93, 111, 124, 152.

6 Wo: 20, 57, 58, 64, 98.

10 Wo: 20, 57, 58, 64, 114.

100% : Gebesserte Patienten Butyrophenone

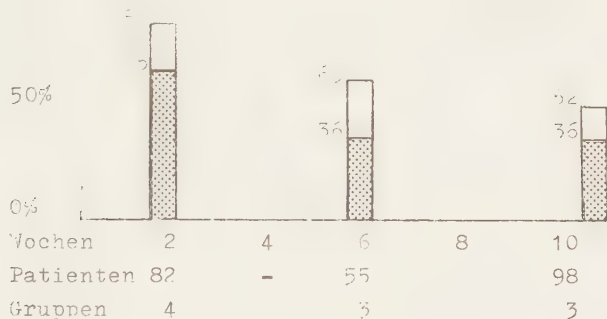


Abb.10

Zusammengefaßt wurden Studien, die nach Global Rating bewerten und deren Untersuchungsgruppen mit Butyrophenonen behandelt wurden.

Ausgewertete Studien:

Rating nach

2 Wo: 48, 51, 124.

6 Wo: 57, 58, 59.

10 Wo: 20a, 57, 58.

Um Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit verschiedener Neuroleptika-Derivatgruppen zu erfassen, wurden Untersuchungsgruppen, die mit Phenothiazinen und Butyrophenonen behandelt wurden gegenübergestellt. Es handelt sich um Studien, die die Zahl der gebesserten Patienten angeben (Global Rating). Getrennt für Phenothiazine und Butyrophenone werden die Summen der gebesserten Patienten in Prozent von den Summen der Gesamtzahlen der Patienten ausgedrückt. Dies erfolgt getrennt für jeden Ratingzeitpunkt.

Bei den Phenothiazinen liegt der Anteil der deutlich gebesserten Patienten zu allen Ratingzeitpunkten um 40% (2 Wo.: 42%, 4 Wo.: 44%, 6 Wo.: 39%, 10 Wo.: 42%). Der Anteil der leicht Gebesserten wird nach langer Therapiedauer größer (38% nach 10 Wochen). Vergleicht man damit die Zahl der Besserungen in den Butyrophenon-Gruppen, so fällt auf, daß nach 2 Wochen mehr Patienten deutlich gebessert sind (65%) als bei den Phenothiazingruppen (42%). Nach 6- und 10-wöchiger Therapie findet man bei den Butyrophenongruppen nur noch 36% deutlich gebesserte, also etwas weniger als bei den Phenothiazingruppen (39% nach 6 Wochen, 42% nach 10 Wochen).

Es stellt sich die Frage, ob das auffallend gute Ergebnis der Butyrophenongruppen nach 2 Wochen Behandlung (65% deutlich Gebesserte) auch auf günstige Patientenmerkmale zurückzuführen ist. Eine Durchsicht der Studien läßt dies vermuten, da die akuten Schizophrenien hier überwiegen, im Gegensatz zu allen anderen Ergebnissen in dieser Gegenüberstellung.

Abb. 11. Zusammenfassung der Studien mit hoher und niedriger Durchschnittsdosis. Als mittlere Durchschnittsdosis aller Studien wurde 300mg Chlorpromazinäquivalent ermittelt. Dosen über 350mg gelten hier als hoch. In der Kennzahl der Studien wurde die Therapie unter kontinuierlicher Dosissteigerung eingeleitet. Alle Untersuchungsgruppen wurden nach Global Rating bewertet.

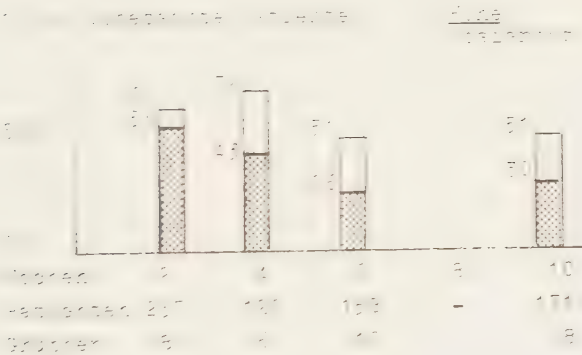


Abb.11

Getrennt zusammengefaßt wurden Studien mit hoher und niedriger Durchschnittsdosis. Als mittlere Durchschnittsdosis aller Studien wurde 300mg Chlorpromazinäquivalent ermittelt. Dosen über 350mg gelten hier als hoch. In der Kennzahl der Studien wurde die Therapie unter kontinuierlicher Dosissteigerung eingeleitet. Alle Untersuchungsgruppen wurden nach Global Rating bewertet.

Rating nach:

- 2 Wo: 5, 51, 48, 89, 124, 143.
- 4 Wo: 124, 138, 143.
- 6 Wo: 20, 57, 58, 95, 143.
- 10 Wo: 20, 20a, 57, 58, 143.

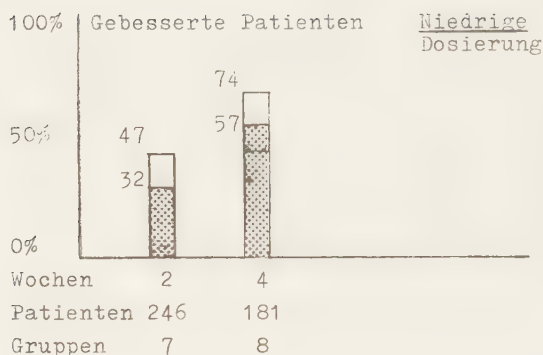


Abb.12

Getrennt zusammengefaßt wurden Studien mit hoher und niedriger Durchschnittsdosis. Als mittlere Durchschnittsdosis aller Studien wurde 300mg Chlorpromazinäquivalent ermittelt. Dosen unter 250mg gelten hier als niedrig. In der Mehrzahl der Studien wurde die Therapie unter kontinuierlicher Dosissteigerung eingeleitet. Alle Untersuchungsgruppen wurden nach Global Rating bewertet.

Ausgewertete Studien:

Rating nach

2 Wo: 51, 56, 64, 98, 118.

4 Wo: 19, 64, 98, 114, 116.

Um den Einfluß der Dosishöhe auf den Therapieerfolg zu erfassen, wurden die Ergebnisse aus Untersuchungsgruppen mit unterschiedlicher Durchschnittsdosis gegenübergestellt. Ausgehend von der mittleren Durchschnittsdosis, die entsprechend der neuroleptischen Potenz äquivalent 300mg ist, gelten hier Durchschnittsdosen über 350mg als hoch, unter 250mg als niedrig. Nur Studien, die nach Global Rating bewerten, wurden zusammengefaßt. Getrennt für hohe und niedrige Durchschnittsdosen werden die Summen der gebesserten Patienten in Prozent von den Summen der Gesamtzahlen der Patienten ausgedrückt. Dies erfolgt getrennt für jeden Ratingzeitpunkt.

Nach 2 Wochen Behandlung sind von den Patienten der Untersuchungsgruppen mit hoher Dosierung ein größerer Teil (56%) deutlich gebessert gegenüber 32% von den Gruppen mit niedriger Dosierung. Nach 4 Therapiewochen sind von den Patienten, die eine niedrige Durchschnittsdosis erhielten mehr deutlich gebessert (57%) gegenüber den Hochdosierten (43%). Addiert man noch die leicht Gebesserten, so besteht kaum ein Unterschied in der Gesamtzahl (72%, 74%).

Geht man davon aus, daß in der Mehrzahl der Studien die Therapie unter kontinuierlicher Dosissteigerung über die ersten Wochen eingeleitet wurde, so ist anzunehmen, daß bei den Testgruppen, die eine niedrige Durchschnittsdosis erhalten, eine weniger steile Dosissteigerung stattfindet und der therapeutische Schwellenwert nach 2 Wochen noch nicht erreicht ist. Betrachtet man die Ratings nach vierwöchiger Therapie, so erscheint es möglich, daß nach Erreichen der Schwellendosis keine weitere Dosiserhöhung den Therapieerfolg begünstigt. Vergleicht man die Ergebnisse der Gruppen mit niedriger Dosis mit der Abb.1,

in der alle Untersuchungsgruppen zusammengefaßt wurden, so findet man nach 2 Wochen noch einen deutlichen Unterschied in der Zahl der Gebesserten, der jedoch nach 4 Wochen weniger auffällt.

Möglicherweise wurden in der Zeit zwischen der 2. und 4. Woche die Dosen auf einen wirksamen Schwellenwert gesteigert, der durchschnittlich unter 250mg Chlorpromazinäquivalent liegen würde, da die Durchschnittsdosis aller niedrig dosierten Gruppen 250 mg nicht übersteigt.

3.5.2. Getrennte Darstellung von hoher und niedriger Durchschnittsdosis bei Patienten mit akuter Schizophrenie

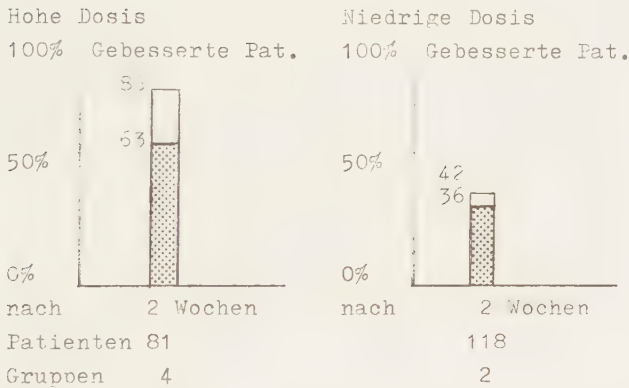


Abb.13

Zusammengefaßt wurden Studien, die nach Global Rating bewerten und Untersuchungsgruppen mit akuten Schizophrenien verwenden. Nur Ratings nach 2 Wochen konnten ermittelt werden. Dosen über 350mg gelten als hoch, Dosen unter 250mg als niedrig.

Ausgewertete Studien:

Hohe Dosis: 51, 124.

Niedrige Dosis: 51, 118.

Hohe und niedrige Dosierung werden verglichen. Nur akute Schizophrenien sind berücksichtigt. Ansonsten wurde wie bei Abb. 11 und 12 verfahren.

Vergleicht man die Ergebnisse der Patienten mit akuter Schizophrenie und hoher Dosis mit den Zahlen aus Abb. 11 (hohe Dosis), so findet man, daß unter den akut erkrankten Patienten nach 2 Wochen mehr Besserungen zu verzeichnen sind (86%).

Vergleicht man die Gruppen mit niedriger Dosierung, so ist dieser Unterschied geringfügig.

Dies weist darauf hin, daß bei den akut Schizophrenen, durch ihre generell bessere Ansprechbarkeit, der Therapieerfolg empfindlicher von der Dosis abhängt, bzw. daß unter einer gewissen Minimal- (oder Schwellen-)dosis die akut Erkrankten fast so wenig Besserungen wie die chronischen Fälle zeigen. Diese Schwellendosis muß, wie in 3.5.1. angedeutet, unter 250mg (äquivalent Chlorpromazin) liegen.

3.6. Zusammenstellung von Textangaben zum
Wirkungseintritt aus Studien ohne
Angabe von Ratingergebnissen

<u>Medikament, Studie</u>	<u>Wochen</u>										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Acetophenazin, (110)	=====										
Butaperazin, (9)										+	
Butaperazin, (20)										=====	
Butaperazin, (14)			+								
Butaperazin, (114)	=====										
Chlorpromazin, (9)			+								
Chlorpromazin, (35)							+				
Chlorpromazin, (85)			+								
Chlorpromazin, (91)	=====										
Chlorpromazin, (107)	=====										
Chlorpromazin, (120)	=====										
Chlorpromazin, (124)	=====										
Fluphenazin, (85)			+								
Fluphenazin, (91)	=====										
Fluphenazin, (120)	=====										
Haloperidol, (9)			+								
Haloperidol, (9)								+			
Haloperidol, (9)			+								
Haloperidol, (93)	=====										
Haloperidol, (95)								+			
Haloperidol, (115)	=====										
Haloperidol, (124)	=====										
Haloperidol, (134)	=====										
Lenperone, (142)							+				
Pericyazin, (92)	=====										
Perphenazin, (85)			+								
Pimozid, (75)				+							
Pimozid, (107)	=====										
Piperacetazin, (159)			+								
Prochlorperazin, (85)				+							
Thiopropazat, (93)	=====										
Thioridazin, (85)					+						
Thioridazin, (91)	=====										
Thioridazin, (110)	=====										
Trifluoperazin, (114)			+								
Trifluoperazin, (114)	=====										
Trifluoperidol, (35)								+			
Clozapin, (41)	=====										
Trifluoperidol, (124)	=====										
Trifluoperazin, (25)					+						
WY-6123, (145)									+		
8 Phenothiazine, (117)	=====										

Abb.14

==== Angabe des Zeitraums, in dem die Besserung eintritt
+ Angabe des Zeitpunktes, an dem die Besserung eintritt

Aus den Untersuchungen, die keine (oder keine vergleichbaren) Ratingergebnisse liefern, wurden Textangaben zum Wirkungseintritt zusammengestellt.

Von 21 Untersuchungsgruppen, für die der Zeitraum, in dem die Besserung eintrat, angegeben wurde, besserten sich 18 innerhalb der ersten 4 Therapiewochen. Für andere 20 Untersuchungsgruppen wurde der Zeitpunkt des Eintritts der Besserung genannt. Dieser lag in 11 Fällen in der 1. oder 2. Woche.

Im Ganzen trat bei 75% (32 von 42) der Untersuchungsgruppen die Besserung innerhalb der ersten 4 Wochen ein. Innerhalb der ersten beiden Wochen besserten sich 40% (17 von 42) der Untersuchungsgruppen.

In zwei Studien (9,20), die sich mit Butaperazin befaßten, wurde der Wirkungseintritt erst zwischen der 5. und 10. Woche beobachtet.

3.7. Wirkung von Neuroleptika auf einzelne Symptome

3.7.1. Zusammenfassung von Ergebnissen aus Studien, die die Ausprägung eines Symptoms nach BPRS bewerten

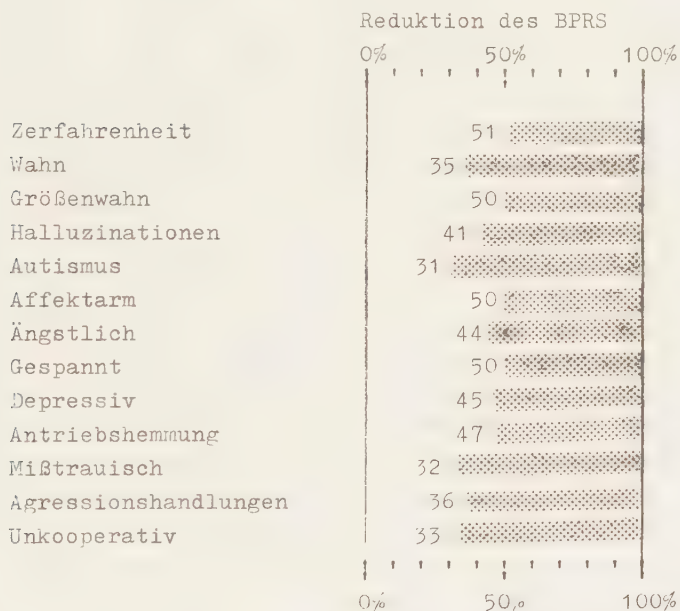


Abb.15

Zusammenfassung von BPRS-Ratings nach 4 Therapie-
wochen. (83 Patienten aus 5 Gruppen, ausgewertete
Studien: 47, 112, 116, 133)

Der BPRS ist ein Maß für die Ausprägung eines
psychopathologischen Symptoms. Hier wird die Ab-
nahme des BPRS-Wertes in % des Wertes bei Therapie-
beginn angegeben.

Um die Ergebnisse mehrerer Studien zu vereinen, die die Ausprägung eines Symptoms nach BPRS bewerten, wird für jedes Symptom die mittlere BPRS-Reduktion aller Untersuchungsgruppen ermittelt, indem die BPRS-Reduktionen entsprechend der Gruppengröße (Patientenzahl) in den Durchschnittswert eingehen.

Die Ausprägungen der einzelnen Symptome haben nach vierwöchiger Therapie abgenommen. Das Ausmaß dieser Besserung liegt zwischen 31% und 51%. Zu den Symptomen, die sich am günstigsten beeinflussen ließen, zählen Zerfahrenheit, Größenwahn, Affekt-arm, Gespannt und Antriebsgehemmt. (Reduktion 46-51%).

Eine mittelstarke Ansprechbarkeit (38-45%) zeigen folgende Symptome: Halluzinierendes Verhalten, Ängstlich, Depressiv.

Die geringste Abnahme ihrer Ausprägung findet man bei den Störungen des Sozialverhaltens (Mißtrauisch, Aggressionshandlungen, Unkooperativ), wie bei den Symptomen Autismus und Wahn (unusual thought content).

Vergleichend ist festzustellen, daß die Denk- und Gefühlsstörungen verhältnismäßig gut ansprechen, während sich die Störungen des Sozialverhaltens schlechter beeinflussen lassen.

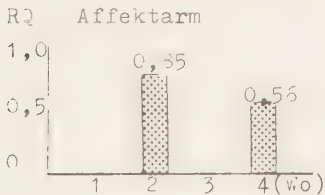
3.7.2. Zusammenfassung von Studien, die die Veränderung der Ausprägung eines Symptoms mit dem Remissionsquotienten messen (AMP-System)



387 Patienten, 5 Gruppen
Studien: 4, 17, 18, 79.



387 Patienten, 5 Gruppen
Studien: 4, 17, 18, 79.



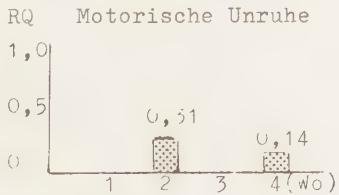
157 Patienten, 4 Gruppen
Studien: 18, 79, 98.



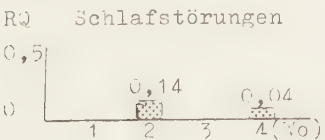
156 Patienten, 4 Gruppen
Studien: 17, 98.



257 Patienten, 3 Gruppen
Studien: 4, 18, 79.



152 Patienten, 3 Gruppen
Studien: 4, 98.



152 Patienten, 3 Gruppen
Studien: 4, 98.

Abb.16
Der RQ gibt die verminderte Ausprägung eines Symptoms im Verhältnis zu dessen Ausprägung vor Therapiebeginn an. Die mittleren RQs verschiedener Studien sind angegeben.

Der RQ gibt die Ausprägung eines Symptoms während der Therapie im Verhältnis zu dessen Ausprägung vor Therapiebeginn an. Um die Ergebnisse zu vereinen, wird für jedes Symptom der mittlere RQ aller Untersuchungsgruppen ermittelt, indem die BPRS-Reduktionen entsprechend der Gruppengröße (Patientenzahl) in den Durchschnittswert eingehen.

Eine auffallend starke Remission wurde bei den Symptomen Antriebssteigerung, Motorische Unruhe und Schlafstörungen erzielt. Die Besserung erfolgt frühzeitig. Schon nach 2 Wochen sind die Symptome Antriebssteigerung und Motorische Unruhe auf $\frac{1}{3}$ ihrer Ausprägung bei Beginn der Therapie, die Schlafstörungen auf $\frac{1}{7}$ reduziert. In den 2 folgenden Therapiewochen hält die Wirkung noch an. Diese, im Vergleich zu den anderen Symptomen sehr gute Ansprechbarkeit ist auf die dämpfende Wirkung der Neuroleptika zurückzuführen, die vorwiegend die drei genannten Symptome beeinflusst.

Bei den Symptomen Beziehungswahn und Akustische Halluzinationen findet man nach 2 Wochen noch die Hälfte ihrer Ausprägung vom Therapiebeginn. In den beiden folgenden Therapiewochen bemerkt man eine weitere Verbesserung. Die Symptome der Gefühlsstörungen, wie Affektarm und Depressiv zeigen nach 2 Wochen eine schwache Remission. Erst in der 3. und 4. Woche macht sich ein stärkerer Effekt bemerkbar. Das Einsetzen der Wirkung erfolgt also später und die Besserung ist schwächer.

4. Diskussion

4.1. Methode

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit ist zu berücksichtigen, daß die Ergebnisse der vielen Studien, aus denen sie sich zusammensetzen, unter sehr verschiedenartigen Bedingungen entstanden sind. Auch Ergebnisse einer gleichartigen Ratingmethode sind nicht ohne Vorbehalt zu vergleichen, da Patientenmerkmale, Medikationsverfahren, Krankenhausumgebung und Rater nie übereinstimmen.

Die Angabe der Zahl der leichten bis deutlichen Besserungen (Global Rating) ist besonders dem subjektiven Ermessen des Raters ausgesetzt. Der BPRS gewährt mehr Differenzierungsgrade, doch die Angabe des Gesamt-BPRS-Wertes für eine Untersuchungsgruppe gibt kein Bild über die Verteilung dieses Gesamt-Besserungsausmaßes unter den Patienten. So wird durch den BPRS nicht die Zahl der therapieresistenten Patienten erfaßt, die für die Untersuchung der Wirkung eines Neuroleptikums ausschlaggebend sein kann.

Zahlreiche Merkmale der Patienten, wie Alter, Krankheitsverlauf, Hospitalisierungsdauer, hängen eng mit der Prognose zusammen, sei es durch veränderliche Ansprechbarkeit oder durch veränderlichen Spontanverlauf. Es ist verständlich, daß in Studien mit kleinen Untersuchungsgruppen die Analyse dieser Variablen unmöglich ist.

Zur Beurteilung des Therapieverlaufs, der in dieser Arbeit besonders interessiert, dient der Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Therapiezeiten. Dieser Vergleich ist nicht unbedingt zulässig, da die Ergebnisse für die einzelnen Therapiezeitpunkte jeweils aus einer unterschiedlichen Zahl verschiedener Untersuchungsgruppen entstanden

sind, eben aus allen Gruppen, die für den entsprechenden Zeitpunkt mit einer übereinstimmenden Rating-Methode bewertet wurden. Dabei ist die Zahl der Untersuchungsgruppen, die diese Forderungen erfüllen, gering. Die Tatsache, daß Studien mit akuten Schizophrenien vermehrt über kurze Zeit (mehrere Wochen), Studien mit chronischen Schizophrenien über längere Zeit (mehrere Monate) angelegt wurden, führt dazu, daß der Anteil der Untersuchungsgruppen mit akuten Verläufen für die früheren Therapiezeitpunkte größer ist als später und die Ergebnisse beeinflußt. Die getrennte Darstellung von akut-chronisch sollte dem Rechnung tragen, doch bei den vergleichenden Darstellungen von Patientenalter, Dosis u.s.w. war dies unmöglich, da die Zahl der verfügbaren Studien zu gering gewesen wäre. Außerdem fehlt in mehr als einem Drittel aller Studien die Verlaufsangabe oder es handelt sich um gemischte Untersuchungsgruppen.

4.2. Ergebnisse

4.2.1 Zeitverlauf der antipsychotischen Wirkung

In der Abb. 1 wurden alle Studien zusammengefaßt, die die Zahl der gebesserten Patienten nach einer bestimmten Therapiezeit nennen. Es handelt sich also um Gruppen mit akuten oder chronischen Verläufen, sowie Gruppen ohne Angabe des Verlaufstyps. Zu allen Ratingzeitpunkten (2,4,6,8,10 und 12 Wochen nach Therapiebeginn) sind die Anteile der gebesserten Patienten annähernd gleich (deutlich gebessert: 40-50%, leicht gebessert: 10-20%). Ungebessert bleiben zu allen berücksichtigten Zeiten 30-40% der Patienten. Dieser, über den Therapieverlauf unveränderliche Anteil ungebesserter Patienten enttäuscht die Aussicht auf spät einsetzenden Therapieerfolg bei therapieresistenten Fällen. Der über 12 Wochen gleichbleibende Anteil der gebesserten Patienten zeigt, daß die antipsychotische Wirkung bei den ansprechbaren Patienten früh (in der 1. und 2. Therapiewoche) eintritt und daß da-

nach keine weiteren Besserungen zu erwarten sind.

Dieser früh einsetzende Therapieeffekt wurde auch bei der Mehrzahl der in Abb. 14 zusammengestellten Untersuchungen beschrieben: $\frac{3}{4}$ der Gruppen besserten sich innerhalb der ersten vier Wochen, die Hälfte davon war bereits vor Ende der 2. Woche gebessert.

Die Reduktion des BPRS-Wertes (Abb.2) erhöht sich in den ersten 6 Therapiewochen von 12% auf 53%, ein Zeichen, daß der antipsychotische Effekt bei den ansprechbaren Patienten früh einsetzt und noch nach 4 und 6 Wochen zunimmt.

4.2.2. Getrennte Darstellung von chronischen und akuten Verläufen

Die Anteile der gebesserten chronisch schizophrenen Patienten liegen niedrig (17-31% deutlich, 21-31% leicht gebessert). Auffallend ist, daß etwa die Hälfte der gebesserten Patienten nur leicht gebessert ist. Bei den akuten Schizophrenien liegt sowohl der Anteil der Gebesserten, als auch das Ausmaß der Besserung höher (47-72% deutlich, 13-14% leicht gebessert).

Diese Werte stimmen mit den Ergebnissen aus der Literaturübersicht von Crane (37a) überein (Besserungen bei chronischer Schizophrenie: 40-57%, bei akuter: 70-75%).

Auch Davis (39) ermittelte in einer Literaturübersicht bei den akut Schizophrenen 75% Gebesserte und weniger bei den Chronischen.

Zwischen Therapieresistenz und chronischem Krankheitsverlauf besteht ein Zusammenhang. Da auch unter den akuten Schizophrenien 14-40% ungebessert bleiben, ist anzunehmen, daß die Therapieresistenz auch mit verschiedenen anderen Patientenmerkmalen korreliert.

Die Untersuchung der die Therapieresistenz beeinflus-

senden Faktoren wäre eine wichtige Aufgabe.

4.2.3. Getrennte Darstellung von hohem und niedrigem Durchschnittsalter

Die Ergebnisse sind viel günstiger für die jüngeren Untersuchungsgruppen (deutliche Besserungen: 2 Wo.: 52%, 4 Wo.: 82%, 6 Wo.: 71%). Bei den älteren Patienten liegt der Anteil der deutlichen Besserungen niedrig (2 Wo.: 26%, 4 Wo.: 23%, 6 Wo.: 23%), die Mehrzahl ist nur leicht gebessert.

Auch Prien und Cole (125) fanden, daß ältere Patienten trotz hoher Dosis kaum Besserungen zeigen.

Unter den Gruppen mit höherem Durchschnittsalter findet man erwartungsgemäß mehr Gruppen mit chronischer Schizophrenie. Dies bedeutet, daß beide Faktoren, das Alter sowie der chronische Verlauf das Ergebnis beeinflussen.

4.2.4. Getrennte Darstellung von Phenothiazinen und Butyrophenonen.

Nach 2-wöchiger Therapie sind in den Butyrophenon-Gruppen mehr Patienten gebessert (87%: 65% deutlich, 22 % leicht), als in den Phenothiazin-Gruppen (51%: 42% deutlich, 9% leicht). Zu späteren Therapiezeitpunkten ist der Unterschied unauffällig, die Phenothiazine zeigen einen geringfügig größeren Anteil deutlich gebesserter Patienten. Da die Überlegenheit der Butyrophenone nur zu Therapiebeginn besteht, ist anzunehmen, daß ihre Wirkung früher einsetzt.

Dies bestätigen 6 von 9 gesammelten Studien, die ein Butyrophenon mit einem Phenothiazin verglichen. Sie beobachteten einen früheren Wirkungseintritt bei der Butyrophenongruppe (9, 32, 35, 57, 75, 107). In 4 von den 9 Studien wird die Wirkung des Butyrophenons als stärker bezeichnet (35, 57, 58, 124). Kein Autor fand eine raschere oder stärkere Wirkung eines Phenothiazins.

4.2.5. Getrennte Darstellung von hoher und niedriger Durchschnittsdosis

Der Darstellung der Abhängigkeit von der Durchschnittsdosis ist hinzuzufügen, daß in der Mehrzahl der Untersuchungen individuell verschiedene Dosen, einschleichend, nur unter Angabe der Durchschnittsdosis für die gesamte Untersuchungszeit, gegeben wurden, so daß sich die tatsächliche Durchschnittsdosis einer bestimmten Therapiewoche nicht bestimmen läßt.

Nach 2 Wochen Behandlung sind von den Patienten der Untersuchungsgruppen mit hoher Dosierung ein größerer Teil (56%) deutlich gebessert gegenüber 32% von den Gruppen mit niedriger Dosierung. Nach 4 Therapiewochen sind von den Patienten, die eine niedrige Durchschnittsdosis erhielten mehr deutlich gebessert (57%) gegenüber den Hochdosierten (43%). Addiert man noch die leicht Gebesserten, so besteht kaum ein Unterschied in der Gesamtzahl (72%, 74%).

Geht man davon aus, daß in der Mehrzahl der Studien die Therapie unter kontinuierlicher Dosissteigerung über die ersten Wochen eingeleitet wurde, so ist anzunehmen, daß bei den Testgruppen, die eine niedrige Durchschnittsdosis erhalten, eine weniger steile Dosissteigerung stattfindet und der therapeutische Schwellenwert nach 2 Wochen noch nicht erreicht ist. Nach 4 Wochen steigt der Anteil der deutlich Gebesserten auf 57%, ein Wert, der von den Gruppen mit hoher Dosierung nicht übertroffen wird. Demnach ist es möglich, daß zwischen Ende der 2. und 4. Woche die therapeutische Dosis auf eine wirksame Höhe gesteigert wurde, die unter 250mg (äquivalent Chlorpromazin) liegen muß, da die Durchschnittsdosis aller niedrig dosierten Gruppen unter 250mg liegt.

Davis (39) bemerkt in seiner Literaturübersicht, daß 300mg (äquivalent Chlorpromazin) wahrscheinlich unter dem wirksamen Schwellenwert für chronische Patienten liegen müsse. Klein und Davis (106) empfehlen, bei therapieresistenten Patienten die Dosis zu erhöhen. Davis (39) weist darauf hin, daß der beschleunigte Metabolismus in der Darmwand als Ursache für Therapieresistenz in Betracht kommt.

Beim Vergleich hoher und niedriger Dosierung in dieser Arbeit stellt sich die Frage, ob die hohe Dosierung bei einer klinischen Untersuchung therapeutische Folge einer schlechten Ansprechbarkeit (z. B. beschleunigter Metabolismus, chronischer Verlauf, Alter) sein kann, so daß auch andere Faktoren wirksam würden. Es ist zu erwägen, ob deshalb die Gruppen mit hoher Dosierung nach 4 Therapiewochen und später schlechtere Ergebnisse zeigen.

Exakte Dosis-Wirkungs-Untersuchungen sind selten. Sie wären ein Weg, dem Wert der therapeutischen Schwellendosis näherzukommen.

4.2.6. Wirkung auf einzelne Symptome

BPRS-Werte für einzelne Symptome nach 4-wöchiger Therapie ergaben, daß Denk- und Gefühlsstörungen verhältnismäßig gut ansprechen, während sich die Störungen des Sozialverhaltens schlechter beeinflussen lassen.

Aus zusammengefaßten AMP-Studien ist zu entnehmen, daß die Symptome Antriebssteigerung, Motorische Unruhe und Schlafstörungen bereits nach 1-2 Wochen stark reduziert sind, was mit der sedierenden Wirkungsphase erklärt werden kann (Degkwitz 40). Beziehungswahn und akustische Halluzinationen sind nach 2 Wochen auf die Hälfte ihrer Ausprägung vor Therapiebeginn vermindert. Bei den Gefühlsstörungen (Affektarm, Depressiv)

ird diese Remission erst nach 4 Wochen erreicht. Alle Symptome sind nach 4 Wochen zumindest auf die Hälfte reduziert.

Die Besserung der Psychopathologie innerhalb der ersten 4 Therapiewochen wird auch von den Autoren bestätigt, die den Zeitpunkt angeben, an dem die Verbesserung eines Symptoms signifikant wurde ($p < 0,05$). Die Mehrzahl beobachtete die Verbesserung verschiedener Symptome innerhalb der ersten 4 Wochen (3, 4, 32, 41, 75, 109, 122, 125, 149.). In wenigen Studien wird die signifikante Verbesserung erst zu späteren Therapiezeitpunkten festgestellt (59, 107, 158, 162).

4.2.7. Folgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit begründen drei wesentliche Aussagen: 1. Durchschnittlich um 40% der untersuchten Patienten bleiben ungebessert. 2. Sowohl die Zahl, als auch das Ausmaß der Besserungen zeigt eine Abhängigkeit vom Patientenalter und Verlaufstyp der Schizophrenie. 3. Die Besserung setzt nach kurzer Behandlungszeit ein; für Patienten, die noch nach 4 Wochen ungebessert sind, ist eine später einsetzende Wirkung unwahrscheinlich. (Voraussetzung ist die Gabe einer wirksamen Dosis).

Um mehr über die Zusammenhänge die Therapiere-sistenz zu erfahren, empfiehlt sich die Unter-suchung der Abhängigkeit der Wirkung von verschie-denen Faktoren: Form der Schizophrenie, Symptoma-tologie, Verlaufsform, Hospitalisierungsdauer, Alter, Geschlecht, Heredität, Klinikmilieu, Zivil-stand, soziale Verhältnisse u.s.w..

Auch der beschleunigte Metabolismus des Pharmakons als mögliche Ursache für die Therapieresistenz ist zu berücksichtigen. Dosis-Wirkungs-Untersuchungen könnten zu diesem Problem beitragen.

Um Therapieergebnisse vergleichen zu können, müssen einheitliche Ratingmethoden verwendet werden. Am weitesten verbreitet und daher empfehlenswert sind Global Rating und BPRS. Immer sollte die Zahl der gebesserten und ungebesserten Patienten angegeben sein (Global Rating), um den Anteil der therapieresistenten Patienten zu erfassen. Zur Beurteilung der Wirkungsintensität dienen Ratingmethoden, durch die sich die veränderte Ausprägung der Psychopathologie bestimmen läßt (BPRS, AMP). Da also sowohl die Zahl der Gebesserten, als auch das Ausmaß der Besserung interessiert, sollten beide Methoden (Global Rating und BPRS oder AMP) kombiniert Anwendung finden. Um differenzierte Aussagen über den Wirkungsverlauf machen zu können, muß die Ausprägung der Psychopathologie in kurzen Zeitabständen (1 Woche) bewertet und dokumentiert werden. Eine Untersuchung der Wirkungsabhängigkeit von vielen Variablen läßt sich nicht innerhalb begrenzter klinischer Studien erreichen, sondern erfordert die Auswertung einer großen Zahl von Krankengeschichten, die die vorausgesetzten, vergleichbaren Angaben enthalten.

5. Zusammenfassung

Die Arbeit beabsichtigt, Erfahrungen über die Neuroleptika-Therapie der Schizophrenie aus zahlreichen Studien zu sammeln und darzustellen. Dabei steht die Betrachtung des Verlaufs im Vordergrund. Vergleichbar sind nur Untersuchungen, die eine einheitliche Bewertungsmethode benutzen. Nur Global Rating und BPRS sind ausreichend häufig verwendete Methoden.

Die Zusammenfassung zahlreicher Ergebnisse nach Global Rating (Angabe der Zahl der gebesserten Patienten) ergibt, daß 2 Wochen nach Behandlungsbeginn 50% der Patienten deutlich, 12% leicht gebessert sind und daß nach 4,6,8,10 und 12 Behandlungswochen die Anteile der Gebesserten nicht zunehmen.

Trennt man die Untersuchungsgruppen mit akuten und chronischen Schizophrenien, so findet man, daß bei den akuten Gruppen schon nach 2 Wochen 47% deutlich Gebesserte, während bei den chronischen Gruppen der Anteil der deutlich Gebesserten von nur 17% nach 2 Wochen bis 31% nach 10 Wochen zunimmt.

Besonders unter den chronisch Kranken ist der Anteil der Ungebesserten groß (um 50%) und er verändert sich auch nicht nach langer Therapiezeit. Daraus ist zu schließen, daß bei einem großen Teil der anfänglich therapieresistenten Patienten eine langanhaltende, abwartende Therapie sehr geringe Aussicht auf spät eintretenden Erfolg hat.

Die Auswertung nach Gesamt-BPRS, ein Maß für die Gesamt-Psychopathologie einer Gruppe, ergibt jedoch, daß die Ausprägung der Symptomatik nach 2 Wochen und bis 6 Wochen noch weiter abnimmt, ein Zeichen, daß sich die Besserung der ansprechbaren Patienten

über die ersten Therapiewochen steigert.
Nach 8 Wochen wird eine Verschlechterung deutlich.

In der Gegenüberstellung von Untersuchungsgruppen mit hohem und niedrigem Durchschnittsalter, findet man günstigere Therapieerfolge bei den jüngeren Patienten (zu allen Ratingzeitpunkten, nach Global R. sowie BPRS). Im Vergleich von Phenothiazinen und Butyrophenonen, zeigen die Butyrophenone eine Wirkungsüberlegenheit zu Therapiebeginn, jedoch keinen Vorteil im weiteren Verlauf. Gegenüber den Gruppen mit hoher Durchschnittsdosis sind nach 2 Therapiewochen unter den Gruppen mit niedriger Dosis weniger Patienten gebessert, weil durch die meist übliche kontinuierliche Dosissteigerung, nach 2 Wochen die wirksame Dosis noch nicht erreicht war, die durchschnittlich unter der neuroleptischen Potenz von 250mg Chlorpromazin liegen würde.

In der Mehrzahl der Untersuchungen wird der Wirkungseintritt innerhalb der ersten 4 Therapiewochen beobachtet.

BPRS-Werte für einzelne Symptome ergaben, daß Denk- und Gefühlsstörungen verhältnismäßig gut ansprechen, während sich die Störungen des Sozialverhaltens schlechter beeinflussen lassen. Aus AMP-Studien ist zu entnehmen, daß Antriebssteigerung, Motorische Unruhe und Schlafstörungen bereits nach 1-2 Wochen stark reduziert sind, was durch die initial sedierende Wirkung erklärt werden kann. Beziehungswahn und akustische Halluzinationen bessern sich erst nach 2 Wochen auf die Hälfte ihrer Ausprägung vor Therapiebeginn. Bei den Gefühlsstörungen Affektarm, Depressiv wird diese Remission erst nach 4 Wochen erreicht.

Im Allgemeinen wird die Verbesserung der Symptome innerhalb der ersten 4 Therapiewochen signifikant.

Die Aufgabe folgender Studien wird sein, die antipsychotische Wirkung in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren zu untersuchen, um den Ursachen der Therapieresistenz näherzukommen. Dosis-Wirkungs-Untersuchungen könnten dazu beitragen, die Schwellendosis genauer zu bestimmen.

Summary

This review presents an analysis of studies concerning the change of the effects of Neuroleptics in the course of the therapy of schizophrenia. Only those studies that were comparable by the use of a similar method of evaluation were considered. Global Rating and BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) were the only frequently enough used methods.

The summary of the Global Rating- results shows, that 2 weeks after starting the treatment, 50% of the patients were markedly, further 12% slightly improved and that after 4, 6, 8, 10 and 12 weeks the percentage of the improved patients does not grow.

Comparing groups of patients with acute and chronic schizophrenia; acute schizophrenics show 47% improvement after 2 weeks of treatment, while the proportion of improved chronic patients only increases from 17% after 2 weeks to 31% after 4 weeks. Especially with the chronic ill patients the proportion of the unchanged is large (around 50%) and it does not change after a long therapy. This means, that with a great part of initially therapy-resistant patients, a long lasting drug treatment has only little probability of a late occurring effect.

The mean total BPRS-results of several drug-groups demonstrates, that the intensity of the psychopathology decreases between 2 and 6 weeks. After 8 weeks the BPRS-scores show a worsening.

Comparing drug-groups with high and low age, better therapy-results are found among the younger patients at all rating-times (Global Rating and BPRS).

Butyrophenones show a more rapid onset of action (more improved patients after 2 weeks) but no advantage in comparison with the Phenthiazines in the further course of the therapy.

Groups with a lower mean-dosage show less improvement only at 2 weeks, than the high-dosage-groups. It may be that they did not receive an effective dose at that time, because the mostly used steadily increasing dosages were still below the effective level at that time.

3/4 of the authors, who did not make rating-evaluations, observed the onset of the improvement during the first 4 weeks of therapy.

BPRS-scores of single symptoms show, that disorders of thought and affectivity are influenced relatively well, while the disorders of the social behaviour only show little change.

In the AMP-studies overactivity, motor restlessness and sleep disturbances are reduced already after 1-2 weeks, an effect of the initial sedative properties of the Neuroleptics. Delusions and acoustic hallucinations improve after 2 weeks to half of their pre-treatment severity. With the affective disorders (blunted affect, depressive) this remission is reached only after 4 weeks. Generally the improvement of the symptoms reaches significance during the first 4 weeks of therapy.

To approach the causes of drug-therapy-resistance, the purpose of the following studies will be, to examine the antipsychotic effect in relation to various factors. Dosage-effect-curves could be a method to determine more precisely the effective minimal dosage.

Literaturverzeichnis

- 1 Ackenheil, M., Beckmann, H., Hoffmann, G.: Einfluß von Clozapin auf die MHPG-, HVS- und 5-HIES-Ausscheidung im Urin und Liquor cerebrospinalis. *Arzneim. Forsch.* 24, 984-987 (1974).
- 2 Angst, J., Dinkelkamp, T.: Die somatische Therapie der Schizophrenie. *Literatur der Jahre 1966-1972*. Stuttgart: Thieme 1974.
- 3 Angst, J., Jaenicke, U., Padrutt, A.: Ergebnisse eines Doppelblindversuches von HF 1854* (8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo (b,e) (1,4) diazepam) im Vergleich zu Levomepromazin. *Pharmakopsychiat.* 4, 192-200 (1971).
- 4 Angst, J., Bente, D., Berner, P.; Coper, H., Engelmeier, M.-P.(Hrsg.): *Pharmakopsychiatrie Neuro-Psychopharmakologie. Das klinische Wirkungsbild von Clozapin.* 4, 200-210 (1971).
- 5 Appleton, W.: Massive Doses of Chlorpromazine. *Arch. gen. Psychiat.* 9, 76-82 (1963).
- 6 Ast, H., Amin, M., Saxena, B.M.: Mesoridazin in Acute Psychotic Disturbances. *Curr. ther. Res.* 9, 623-626 (1967).
- 7 Ban, T.A., Papathomopoulos, E., Schwarz, L.: Clinical Studies with Thioproperazine (Majeptil). *Compr. Psychiatry*, 3, 284-290 (1962)
- 8 Ban, T.A., Ferguson, K., Lehmann, H.E.: The Effekt of Clpenthixol on Chronic Psychiatric Patients. *Am. J. Psychiat.* 119, 984-985 (1962).
- 9 Ban, T.A.: Treatment of Acute and Chronic Psychoses with Haloperidol: Review of Clinical Results. *Curr. ther. Res.* 11, 284-288 (1969).

- 10 Bankier, R.G.: A Comparison of Fluspirilene and Trifluoperazine in the Treatment of Acute Schizophrenic Psychosis. *J. clin. Pharmacol.* 13, 44-47, (1973).
- 11 Barron, A., Beckering, B., Lester, H.: A Comparison of a Recently Introduced Phenothiazine Derivative (MDS 92) and a Placebo in Chronically Ill Mental Patients. *Am. J. Psych.* 119, 68-69(1962).
- 12 Barsa, J.A., Saunders, J.C.: Carphenazine in the Treatment of Chronic Schizophrenics. *Am. J. Psych.* 119, 169 (1962).
- 13 Barsa, J.A., Saunders, J.C.: A Double Blind Study of a New Chlorprothixene Preparation. *Am. J. Psych.* 121, 493-494 (1964).
- 14 Bellville, T.P., Heistad, G.T., Schiele, B.C.: A Comparative Study of Thioridazine and Carphenazine Using Sequential Analysis. *Psychopharmacologia*. 4, 53-65 (1963).
- 15 Benkert, O., Hippus, H.: *Psychiatrische Pharmakotherapie*. Berlin: Springer 1976.
- 16 Bennett, J.L., Kool, A.K.: Five Phenothiazine Derivatives. *Arch. gen. Psychiat.* 4, 413-418 (1961).
- 17 Bente, D., Engelmeier, M.-P., Heinrich, K.: Klinische Untersuchungen über eine neue Gruppe Tricyclischer Neuroleptika. In: *Neuropsychopharmacology*. 129, 977-983 (1967).
- 18 Berzewski, H., Helmchen, H., Hippus, H.: Das klinische Wirkungsspektrum eines neuen Dibenzodiazepin-Derivates. *Arzneim. Forsch.* 19, 495-496 (1969).

- 19 Bishop, M.P., Fulmer, T.E., Gallant, D.M.:
Thiothixene Versus Trifluoperazine in Newly-
-Admitted Schizophrenic Patients. Curr. ther.
Res. 8, 509-514 (1966).
- 20 Bishop, M.P., Gallant, D.M., Nesselhof, W.:
A Controlled Evaluation of Butaperazine in
Chronic Schizophrenic Patients. Dis. nerv. Syst.
25, 674-683 (1964).
- 20a Bishop, M.P., Gallant, D.M.: Trifluoperidol
in "Paranoid" and "Non-Paranoid" Schizophre-
nics. Curr. ther. Res. 7, 96-101 (1965).
- 21 Blum, A., Mauruschat, W.: Temperaturanstiege und
Bluteiweißveränderungen unter der Therapie mit
Neuroleptika - unter besonderer Berücksichtigung
des neuartigen Dibenzodiazepin-Derivates Clozapin.
Pharmakopsychiat. 5, 155-169 (1972).
- 22 Blum, A., Mauruschat, W.; Bohacek, N. (Hrsg.):
Über Temperaturanstiege unter der Therapie mit
Psychopharmaka. In: Jugosl. Symposium über
Psychopharmakologie. 125-132, Zagreb: 1969.
- 23 Bobon, DP. (Hrsg.), Janssen, P.A.J.: The Neuro-
leptics. Proc. of the Interdisciplinary Week on
Neuroleptics. Liège, 1969, Basel: S. Karger 1970.
- 24 Bronsky, I.: Carphenazine Therapy of Acutely
Psychotic Patients in the Psychiatric Ward of
a General Hospital. Am. J. Psychiat. 121,
1203-1204 (1965).
- 25 Brotman, R.K., Muzekari, L.H., Shanken, P.M.:
Butaperazine in Chronic Schizophrenic Patients:
a Double-Blind Study. Curr. ther. Res. 11, 5-8
(1969).
- 26 Burchard, J.M., Gross, L., Kempe, P.: Stationäre
und ambulante Behandlung psychiatrischer Patienten
und Doppelblinduntersuchung des Wirkungsspektrums.
Int. J. clin. Pharmacol. 63, 266-268 (1972).

- 27 Calvin, H.C., Poim, S.: Carphenazine in the Treatment of Schizophrenia. Curr. ther. Res. 5, 195-198 (1963).
- 28 Casey, J.F., Lasky, J.J., Klett, C.J.: Treatment of Schizophrenic Reactions with Phenthiazine Derivatives. In: The American Journal of Psychiatry. 97-105 (1960).
- 29 Casey, J.F., Bennet, I.F., Lindley, C.J.: Drug Therapy in Schizophrenia. Arch. gen. Psychiat. 2, 210-219 (1959).
- 30 Carlsson, A., Lindqvist, M.: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytryptamine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol. Toxicol. 20, 140 (1963).
- 30a Childers, R.T., Therrien, R.: A Comparison of the Effectiveness of Trifluoperazine and Chlorpromazine in Schizophrenia. Am. J. Psychiat. 118, 552-554 (1961).
- 31 Childers, R.T.: Selective Effectiveness of Chlorpromazine and Trifluoperazine in Schizophrenia. Dis. nerv. Syst. 23, 156-157 (1962).
- 32 Chouinard, G., Lehmann, H.E., Ban, T.A.: Pimozide in the Treatment of Chronic Schizophrenic Patients. Curr. ther. Res. 12, 598-603 (1970).
- 33 Claffey, B., Margolis, L.H.: Clinical Evaluation of Carphenazine and Piperacetazine in Previously Placebo-Treated Chronic Schizophrenics. Am. J. Psychiat. 119, 75-83 (1962).
- 34 Claghorn, J.L.: A Double-Blind Comparison of Pimozide Vs. Trifluoperazine in Schizophrenic Outpatients. Curr. ther. Res. 16, 1005-1009 (1974).

- 35 Clark, M.L., Huber, W.K., Ray T.S.: Evaluation of Trifluoperidol in Chronic Schizophrenia. Psychopharmacologia (Berl.). 12, 193-203 (1968).
- 36 Clurezu, T.: Etude clinique du Leponex dans les troubles du comportement. Médecine et Hygiène. 1019, 1-7 (1972).
- 37 Cole, J.O.: In: Drug Treatment of mental disorders (Simpson, L. Hrsg.). Phenothiazines. 13-30, New York: Raven Press 1975.
- 37aCrane, G.E.: A review of clinical literature on haloperidol. Int. J. Neuropsychiatry. 3, 110-123 (1967).
- 38 Danik, J.J., Goverdham, M.: Haloperidol in the Treatment of 120 Psychotic Patients. Am. J. Psychiat. 120, 389-391 (1963).
- 39 Davis, J.M.: Recent Developments in the Drug Treatment of Schizophrenia. Am. J. Psychiat. 133, 207-214 (1976).
- 40 Degkwitz, R.: Wirkungsprinzipien moderner Psychopharmaka. In: Pharmako-psychiatrische Probleme in Klinik und Praxis. (Heinrich, K., Hrsg.), 13-27, Stuttgart-New York: Schattauer 1973.
- 40aDeisenhammer, E., Allahyari, H., Ringwald, E.: Vergleichprüfung mit Clozapin und Chlorprothixen bei Verhaltensstörungen psychopathischer Genese mittels einer Cross-over-Methode. Wiener Medizinische Wochenschrift. 49, 732-736 (1972).
- 41 Delay, I., Deniker, P.: 38 cas de psychoses fraîtes par la cure prolongée et continué de 4568 R.P. Ann. Méd.-Psychol. 110, 364 (1952).
- 41aDe Maio, D.: Clozapine, a Novel Major Tranquilizer. Arzneim.-Forsch. 22, 919-923 (1972).

- 42 Denber, C.B., Bente, D., Rajotte, P.:
Comparative Analysis of the Action of Butyrylperazine at Manhattan State Hospital and the University Psychiatric Clinic at Erlangen. *Am. J. Psychiat.* 119, 203-206 (1967).
- 43 Denber, H.C.B., Florio, D., Rajotte, P.:
Third Evaluation of Haloperidol. *Am. J. Psychiat.* 119, 172-173 (1962).
- 45 Deom, P., Buxbaum, H.: Experience with Fluphenazine in a Psychiatric Hospital. *Dis. nerv. Syst.* 23, 231-235 (1962).
- 46 Edwards, J.G., Simpson, G. M.: Further Studies of the Butyrophenone, Cl-601, in Chronic Schizophrenic Patients. *Curr. ther. Res.* 10, 520-527 (1968).
- 47 Ekblom, B., Haggstrom, J.E.: Clozapine (Leponex) Compared with Chlorpromazine: a Double-Blind Evaluation of Pharmacological and Clinical Properties. *Curr. ther. Res.* 16, 945-955 (1974).
- 48 Faltus, F., Hynek, K., Dolezalová, V.: Experience in the Treatment of Schizophrenia with Clozapine. *Activ. nerv. sup.* 15, 95 (1973).
- 49 Feldman, P.E., Bay, A.P., Baser, A.N.: Parenteral Haloperidol in Controlling Patient Behavior during Acute Psychotic Episodes. *Curr. ther. res.* 11, 362-366 (1969).
- 50 Finkle, L.P., Johnson, C.C.: Psychiatric and Behavioral Effects of Chlorprothixene Concentrate Suspension in Chronic Hospitalized Schizophrenics. *Dis. nerv. Syst.* 26, 225-228 (1965).

- 51 Fitzgerald, C.H.: A Double-Blind Comparison of Haloperidol with Perphenazine in Acute Psychiatric Episodes. Curr. ther. Res. 11, 515-519 (1969).
- 52 Flegel, H.: Verlaufsrepräsentation als Korrektiv für die Erfolgsbeurteilung der Schizophreniebehandlung. Psychopharmacologia. 5, 16-27 (1963).
- 53 Gallant, D.M., Bishop, M.P.: Piperacetazine (Quide): a Controlled Evaluation of the Elixir in Chronic Schizophrenic Patients. Curr. ther. Res. 12, 387-388 (1970).
- 54 Gallant, D.M., Bishop, M.P., Timmons, E.: Trifluoperidol: a Butyrophenone Derivative. Am. J. Psychiat. 120, 485-487 (1963).
- 55 Gallant, D.M., Bishop, M.P., Guerrero-Figueroa, R.: AL-499: a Preliminary Evaluation of a new Butyrophenone Derivative in Chronic Schizophrenic Patients. Curr. ther. Res. 10, 244-246 (1968).
- 56 Gallant, D.M., Bishop, M.P., Bishop, G.: Thiothixene: a Controlled Evaluation of the Intramuscular Antipsychotic Preparation. Curr. ther. Res. 10, 561-565 (1968).
- 57 Gallant, D.M., Bishop, M.P., Nesselhof, W.M.: Further Observations on Trifluoperidol: a Butyrophenone Derivative. Psychopharmacologia. 7, 37-43 (1965).
- 58 Gallant, D.M., Bishop, M.P., Timmons, E.: A Controlled Evaluation of Trifluoperidol: a New Potent Psychopharmacologic Agent. Curr. ther. Res. 5, 463-471 (1963).
- 59 Gallant, D. M., Bishop, M.P., Shelton, W.: SKF-10,812: a Thioxanthene Derivative. Curr. ther. Res. 7, 415-416 (1965).

- 60 Gardos, G.: Are Antipsychotic Drugs Interchangeable?
J. Nerv. Ment. Dis. 159, 343-349 (1974).
- 61 Gayus, I.K., Blanchette, J.E.: Effects of Chlorpromazine.
Am. J. Psychiat. 119, 180-183 (1962).
- 62 Gebhardt, R.: Veränderungen der subjektiven Befindlichkeit psychotischer Patienten unter neuroleptischer Therapie. Pharmakopsychiat. 5, 295-300 (1972).
- 63 Gershon, S., Hekimian, L.J.: Relative Efficacy of Butaperazine and Chlorpromazine in Acute Schizophrenia. Curr. ther. Res. 12, 810-816 (1970).
- 64 Gerz, H.O.: Evaluation of a New Phenothiazine Derivative in the Treatment of Schizophrenia. Am. J. Psychiat. 121, 174-176 (1964).
- 65 Glatzel, J.: Zur Frage der schizophrenen Verläufe unter der Pharmakotherapie. Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift f. d. ges. Neurologie. 209, 87-100 (1967).
- 66 Glatzel, J.: Klinisch-statistische Untersuchung des Neuroleptikums Pimozide. Int. Pharmacopsychiat. 6, 60-66 (1971).
- 67 Goldberg, S.C., Rockville, Ph.D., Frosch, W.A.: Prediction of Response to Phenothiazines in Schizophrenia. Arch. Gen. Psychiat. 26, 367-373 (1972).
- 68 Goldberg, S.C., Mattsson N., Cole, J.O.: Prediction of Improvement in Schizophrenia under Four Phenothiazines. Arch. Gen. Psychiat. 16, 107-117 (1967).
- 69 Goldstein, B.J.: Haloperidol in Controlling the Symptoms of Acute Psychoses. Part I: A Preliminary Investigation. Curr. ther. Res. 8, 232-236 (1966).

- 70 Goldstein, M.J., Judd, L.L., Rodnick, El.H.: Psychophysiological and Behavioral Effects of Phenothiazine Administration in Acute Schizophrenics as a Function of Premorbid Status. J. Psychiat. Res. 6, 271-287 (1969).
- 71 Goldstein, B.J., Clyde, D.J.: Haloperidol in Controlling the Symptoms of Acute Psychoses. Part II: A Double-Blind Evaluation of Haloperidol and Trifluoperazine. Curr. ther. Res. 8, 236-240 (1966).
- 72 Gottfries, C.G.: Flupenthixol and Trifluoperazine: A Double-Blind Investigation in the Treatment of Schizophrenics. Brit. J. Psychiat. 119, 547-548 (1971).
- 73 Grinspoon, L.(Hrsg.): Schizophrenia-Pharmacotherapy and Psychotherapy. Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1972.
- 74 Gross, H., Haberler, H.: Klinische Erfahrungen mit Methylperon (Buronil), einem neuen Butyrophenonderivat. Int. Pharmacopsychiat. 5, 44-53 (1970).
- 75 Gross, H.S.: A Double-Blind Comparison of Once-A-Day Pimozide, Trifluoperazine, and Placebo in the Maintenance Care of Chronic Schizophrenic Outpatients. Curr. ther. Res. 16, 696-705 (1974).
- 76 Gross, H., Langner, E.: The Long-Term Therapy of Schizophrenic Psychoses. Excerpta Medica Foundation. 477-480. Amsterdam 1969.
- 77 Gross, H., Langner, E.: Das Neuroleptikum 100-129/HF-1854 (Clozapin) in der Psychiatrie. Int. Pharmacopsych. 4, 220-230 (1970).
- 78 Gross, H., Langner, E.: Klinische Qualifikation eines Neurolepticums aus der Dibenzodiazepin-Reihe: 8-Chlor-11-(4'-methyl)-piperazino-5-dibenzo(b,e)(1,4)diazepin, W 108/HF 1854. Arzneim. Forsch. 19, 496-498 (1969).

- 79 Grüneberg, F., Helmchen, H., Hippus, H.:
Das klinische Wirkungsspektrum des Tiotixens.
Arzneim. Forsch. 19, 498-500 (1969).
- 80 Haase, H.J., Floru, L., Ulrich, F.: Klinisch-
neuroleptische Untersuchung des N-(1-Äthyl-py-
rolidin-2-yl)-methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl-Ben-
zamid-Neuroleptikums Sulpirid (Dogmatil) an akut
erkrankten Schizophrenen. Int. Pharmacopsychiat.
9, 77-94 (1974).
- 81 Haase, H.-J., Mattke, D., Schönbeck, M.: Klinisch-
neuroleptische Prüfungen am Beispiel der Buty-
rophenonderivate Benzperidol und Spiroperidol.
Psychopharmacologia. 6, 435-452 (1964).
- 82 Hagopian, P.B., Crossfield, R.M.: Experiences with
Chlorprothixene in a State Hospital. Am. J. Psychiat.
119, 466-468 (1962).
- 83 Hagopian, P.B., Crossfield, R.M.: Experiences with
Chlorprothixene in A State Hospital. Dis. nerv. Syst.
24, 353-356 (1963).
- 84 Hamilton, M.: Ten Years of Chlorpromazine. Compr.
Psychiatry. 5, 291-297 (1965).
- 85 Hanlon, T.E., Michaux, M.H., Ota, K.Y.: The Compa-
rative Effectiveness of Eight Phenothiazines.
Psychopharmacologia. 7, 89-106 (1965).
- 86 Haydu, G.G., Brinitzer, W., Gibbon, J.: A Clinical
Trial of Chlorprothixine. Am. J. Psychiat. 120,
460 (1964).
- 87 Heinrich, K.: Pharmako-psychiatrische Probleme in
Klinik und Praxis. Stuttgart: Schattauer 1969.
- 88 Herman, E., Pleasure, H.: Clinical Evaluation of
Thioridazine and Chlorpromazine In Chronic Schizo-
phreni cs. Dis. nerv. Syst. 24, 54-59 (1963).

- 89 Hikita, H., Mukasa, H., Shimpuku, N.: Experience with HF-1854 in The Field of Psychiatry. J. Remedies of Clinics. 21, 1358-1379 (1972).
- 90 Hillary Lee, J., Branche, M., Maher, E.J.: Once versus Thrice Daily Thiothixene in the Treatment of Schizophrenic In-Patients. Brit. J. Psychiat. 125, 73-78 (1974).
- 91 Hindley, J.P., Kerin, M.T., Thompson, M.: Comparison of Three Phenothiazines on Chronic Psychotic Behavior. Dis. nerv. Syst. 26, 91-98 (1965).
- 92 Hollister, L.E.: Clinical Differences Among Phenothiazines in Schizophrenics. In: The Phenothiazines and Structurally Related Drugs. New York: Raven Press 1974.
- 93 Hollister, L.E., Overall, J.E., Caffey, E.: Controlled Comparison of Haloperidol with Thiopropazate in Newly Admitted Schizophrenics. J. nerv. ment. Dis. 135, 544-549 (1962).
- 94 Holt, J.P., Wright, E.R.: Clinical Evaluation of Fluphenazine in the Treatment of Psychotic Patients. Dis. nerv. Syst. 22, 513-519 (1961).
- 95 Howard, J.S.: Haloperidol For Chronically Hospitalized Psychotics: A Double-Blind Comparison With Thiothixene And Placebo; A Follow-Up Open Evaluation. Dis. nerv. Syst. 35, 458-463 (1974).
- 96 Howell, R.J., Brown, H.M., Beagler, H.E.: A Comparison of Fluphenazine Trifluoperazine and a Placebo in the Context of an Active Treatment Unit. J. nerv. ment. Dis. 132, 522-530 (1961).
- 97 Illberg, P.: The Use of Perphenazine in the Treatment of Drug Resistant Schizophrenics. Am. J. Psychiat. 120, 810-811 (1964).

- 98 Ionescu, R., Nica, S.U., Oproiu, L.: Double-blind Study in Psychopathic Behavior Disorders (Clozapine and Pericyazine). *Pharmakopsychiat.* 6, 294-299 (1973).
- 99 Itil, T.M., Patterson, C.D., Keskiner, A.: Comparison of Phenothiazine and Nonphenothiazine Neuroleptics According to Psychopathology, Side Effects and Computerized EEG. In: *The Phenothiazines and Structurally Related Drugs*. New York: Raven Press 1974.
- 100 Jaquith, W.L., Nail, H.R., Smith, B.S.: Perphenazine Therapy Among Outpatients. *Am. J. Psychiat.* 123, 1023-1025 (1967).
- 101 Jones, I.H., Pikler, N.: Effects of Chlorpromazine and Trifluoperazine on the Activity of Chronic Schizophrenics. *Brit. J. Psychiat.* 119, 545-546 (1971).
- 102 Jovanović, T., Marković, A.: Effects of Chlorpromazine and Fluphenazine on some Schizophrenic Forms of Behaviour. *Brit. J. Psychiat.* 120, 223-224 (1972).
- 103 Kateryniuk, N., Morris, C-W.: A Clinical Trial Study of Trifluoperazine. *Dis. nerv. Syst.* 22, 639-641 (1961).
- 104 Kinross-Wright, J., Rowell, R.C., Otero, M.J.: Fluphenazine in Treatment of Chronic Schizophrenia. *Dis. nerv. Syst.* 23, 152-155 (1962).
- 105 Kirkham, J.E., Kinross-Wright, J.: A Clinical Evaluation of Piperacetazine in the Treatment of Chronic Schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 120, 900-902 (1964).
- 106 Klein, D.F., Davis, I.: *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins (1969).

- 106a Knopp, W., Sickie, J., Delzell, B.: The Schizophrenics Individual Response to Trifluoperazine. Curr. ther. Res. 9, 51-59 (1967).
- 107 Kolivakis, T., Azim, H., Kingstone, E.: A Double-Blind Comparison of Pimozide and Chlorpromazine in the Maintenance Care of Chronic Schizophrenic Outpatients. Curr. ther. Res. 16, 996-1003 (1974).
- 108 Kuhn, R., Taeschler, M., Schoch, J.: Pharmakologische und klinische Eigenschaften eines neuen Butyrophenon-Derivates (FR 33). Psychopharmacologia. 9, 351-362 (1966).
- 109 Kurland, A.A., Pinto, A., Dim, B.H.: Pilot Study of Navane (Thiothixene) in Chronic Schizophrenics and Acute Psychotic Patients. Curr. ther. Res. 9, 298-305 (1967).
- 110 Kurland, A.A., Hanlon, T.E., Tatom, M.H.: Comparative Studies of the Phenothiazine Tranquilizers: Methodological and Logistical Considerations. J. nerv. ment. Dis. 132, 61-74 (1961).
- 111 Kurland, A.A., Hanlon, T.E., Ota, K.Y.: Fluphenazine in the Treatment of the Hospitalized Psychiatric Patient. Dis. nerv. Syst. 22, 339-343 (1961).
- 112 Luckey, W.T., Schiele, B.C.: A Comparison of Haloperidol and Trifluoperazine. Dis. nerv. Syst. 28, 181-186 (1967).
- 113 Kurland, A.A., Ferro-Diaz, P., McCusker, K.: The Butyrophenones in the Treatment of the Psychotic Patient. Compr. Psychiatry. 5, 179-189 (1964).
- 114 Mandel, W., Evans, P.: Comparison of Butyrylperazine and Trifluoperazine in Chronic Schizophrenic Subjects. Am. J. Psychiat. 119, 70-71 (1962).

- 115 Laksman, P., Townley, M.C.: Haloperidol and Thioridazine in Treatment of Chronic Schizophrenics. *Dis. nerv. Syst.* 27, 722-726 (1966).
- 115a Marks, J.: Predrug Behavior as a Predictor of Response to Phenothiazines among Schizophrenics. *J. nerv. ment. Dis.* 137, 597-601 (1963).
- 116 Matz, R., Rick, W., Thompson, H.: Clozapine - - a Potential Antipsychotic Agent without Extrapyramidal Manifestations. *Curr. ther. Res.* 16, 687-695 (1974).
- 117 Michaux, M.H., Hanlon, T.E., Ota, K.Y.: Phenothiazines in the Treatment of Newly Admitted State Hospital Patients Global Comparison of eight Compounds in Terms of an Outcome Index. *Curr. ther. Res.* 6, 331-339 (1964).
- 118 Moore, L.E.: Fluphenazine in the Treatment of Hospitalized Mental Patients. *Am. J. Psych.* 987-988 (1963).
- 118a Lasky, J.J., Klett, C.J., Caffey, E.M.: Drug Treatment of Schizophrenic Patients. *Dis. nerv. Syst.* 23, 698-706 (1962).
- 119 N. I. M. H. Differences in Clinical Effects of Three Phenothiazines in "Acute" Schizophrenia. *Dis. nerv. Syst.* 28, 370-383 (1967).
- 120 N. I. M. H. Phenothiazine Treatment in Acute Schizophrenia. *Arch. gen. Psychiat.* 10, 246-261 (1964).
- 121 Lloyd, D.N., Newbrough, J.R.: Sensory Changes with Phenothiazine Medication in Schizophrenic Patients. *J. nerv. ment. Dis.* 139, 169-175 (1964).

- 122 Oliveros, R.F., Amin, M., Ban, T.A.: A Clinical Trial of Thiothixene (Navane) in Schizophrenics. *Curr. ther. Res.* 2, 504-507 (1967).
- 123 Oltman, J.E., Friedman, S.: Preliminary Investigation of Piperacetazine. *Am. J. Psychiat.* 119, 888-889 (1963).
- 124 Pratt, J.P., Bishop, M.P., Gallant, D.M.: Tri-fluperidol and Haloperidol in the Treatment of Acute Schizophrenia. *Am J.Psychiat.* 121, 592-594 (1964).
- 125 Frien, R.F., Cole, J.O. High Dose Chlorpromazine Therapy in Chronic Schizophrenia. *Arch. gen. Psychiatry.* 18, 402-495 (1968).
- 125aPrien, R.F., Caffey, E.M., Klett, C.J.: A Comparison of Lithium Carbonate and Chlorpromazine in the Treatment of Excited Schizo-Affectives. *Arch. gen. Psychiat.* 27, 182-189 (1972).
- 126 Ravn, J.: Chlorprothixene: A New Psychotropic Entity. *Am. J. Psychiat.* 118, 227-232 (1961).
- 127 Reardon, J.D., Abrams, S.: Acute Paranoid Schizophrenia. *Dis. nerv. Syst.* 27, 265-270 (1966).
- 128 Remvig, J., Sonne, L.M.: Chlorprothixene ("Truxal") Compared to Chlorpromazine. *Psychopharmacologia.* 2, 203-208 (1961).
- 129 Reznikoff, L.: Clinical Observations of Therapeutic Effect of Chlorprothixene (Taractan) in Psychoses. *Am. J. Psychiat.* 118, 348-350 (1961).
- 130 Rodová, A., Svestka, J., Náhunek, K.: A Blind Comparison of Clozapine and Perphenazine in Schizophrenics. *Activ. nerv. sup.* 15, 94-95 (1973).
- 131 Rogers, N.R.: Trifluoperazine in Chronic Withdrawn Schizophrenics. *Dis. nerv. Syst.* 24, 162-166 (1963).

- 132 Saarma, J., Saarma, M., Sild, L.: Effect of Thiothixene upon the High Nervous Activity in Chronic Schizophrenics. *Int. Pharmacopsychiat.* 9, 109-117 (1974).
- 133 Saletu, B., Itil, T.M., Arat, M.: Long-Term Clinical and Quantitative EEG Effects of Clopenthixol in Schizophrenics: Clinical-Neurophysiological Correlations. *Int. Pharmacopsychiat.* 8, 193-207 (1973).
- 134 Samuels, A.S.: A Controlled Study of Haloperidol: The Effects of Small Dosages. *Am. J. Psychiat.* 118, 253-254 (1961).
- 135 Shader, R.I., DiMascio, A., (Hrsg.): Psychotropic Drug Side Effects. Baltimore: William & Wilkins 1970.
- 136 Serafitidines, E.A., Collins, S., Clark, M.L.: Haloperidol, Clopenthixol and Chlorpromazine in Chronic Schizophrenia. *J. nerv. ment. Dis.* 154, 31-42 (1972).
- 137 Serafetinides, E.A., Clark, M.L.: Psychological Effects of Single-Dose Antipsychotic Medication. *Biological Psychiatry.* 7, 263-268 (1973).
- 137a Schiele, B.C., Janecek, J., Zimmermann, R.: A Double-blind Comparison of Trifluoperidol and Trifluoperazine in Acute Schizophrenic Patients. *Compr. Psychiatry.* 10, 355-360 (1969).
- 138 Sharpley, P., Heistad, G., Schiele, B.C.: Comparison of Butaperazine and Perphenazine: A Double-Blind Controlled Study. *Psychopharmacologia.* 5, 209-216 (1964).
- 139 Shimkunas, A.M., Gynther, M.D.: Abstracting Ability of Schizophrenics Before and During Phenothiazine Therapy. *Arch. Gen. Psychiat.* 14, 79-83 (1966).

- 140 Shopsin, B., Hekimian, L.J.: A Controlled Evaluation of Haloperidol, Chlorpromazine, and Sodium Amobarbital: Intramuscular Short-Term Use in Acute Psychotic Patients. *Curr. ther. Res.* 11, 561-573 (1969).
- 141 Simeon, J., Keskiner, A., Ponce, D.: Clinical Trial of Navane (Thiothixene) in Schizophrenia. *Curr- ther. Res.* 9, 10-16 (1967).
- 142 Simpson, G.M., Varga, V.: An Early Clinical Trial of Lenperone (AHR 2277), A Butyrophenone, in Chronic Schizophrenia. *Curr. ther. Res.* 16, 477-482 (1974).
- 143 Simpson, G.M., Varga, E.: Clozapine - A New Antipsychotic Agent. *Curr. ther. Res.* 16, 679-686 (1974).
- 144 Simpson, L.L. (HRS.G.): Drug Treatment of Mental Disorders. New York: Raven Press 1976.
- 145 Simpson, G.M., Farkas, T., Saunders, J.C.: The Clinical Evaluation of a New Butyrophenone, (WY-3457). *Psychopharmacologia.* 5, 306-312 (1964).
- 146 Simpson, G.M., Angus, W.S., Iqbal, J.: The Effect of Clopenthixol on Chronic Schizophrenia. *Curr. ther. Res.* 8, 85-90 (1966).
- 147 Simpson, G.M., Angus, W.S., Edwards, J.G.: A Controlled Study of Haloperidol in Chronic Schizophrenia. *Curr. ther. Res.* 9, 407-412 (1967).
- 148 Simpson, G.M., Kunz, E., Watts, T.P.S.: A New Butyrophenone in the Treatment of Chronic Schizophrenia. *Psychopharmacologia.* 8, 223-226 (1965).
- 149 Singer, K.: Evaluation of Leponex (Clozapine) in Schizophrenia with Acute Symptomatology. *J. int. med. Res.* 1, 627-629 (1973).

- 150 Singh, M.M., Smith, J.M.: Kinetics and Dynamics of Response to Haloperidol in Acute Schizophrenia - A Longitudinal Study of the Therapeutic Process. *Compr. Psychiatry*. 14, 393-414 (1973).
- 151 Singh, M.M.: Psychopharmacological Study of Schizophrenia - Some Ways Out of an Impasse. *Int. Pharmacopsychiat.* 8, 80-98 (1973).
- 152 Smelson, I.H., Foy, J.L.: Evaluation of Injectable Thioridazine in Acute Psychotic Disorders. *Dis. nerv. Syst.* 23, 36-39 (1962).
- 153 Spiegel, D.E., Keith-Spiegel, P.: The Effects of Carphenazine, Trifluoperazine and Chlorpromazine on Ward Behavior, Physiological Functioning and Psychological Test Scores in Chronic Schizophrenic Patients. 144, 111-116 (1967).
- 154 Stille, G., Hippus, H.: Kritische Stellungnahme zum Begriff Neuroleptika anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin. *Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol.* 4, 182-191 (1971).
- 154a Strata, N.E.: Carphenazine in Chronic Schizophrenics. *Am. J. Psychiat.* 120, 902-903 (1964).
- 155 Sugerman, A.A., Herrmann, J.: A Pilot Study of CI-601 in Chronic Schizophrenics. *Curr. ther. Res.* 10, 529-532 (1968).
- 156 Sugerman, A.A.: A Pilot Study of AL-449 in Chronic Schizophrenic Patients. *Curr. ther. Res.* 10, 533-536 (1968).
- 157 Sugerman, A.A.: A Pilot Study of AL-1021 in Chronic Schizophrenic Patients. *Curr. ther. Res.* 11, 775-778 (1969).

- 158 Sugerman, A.A., Lichtigfeld, F.J.: A Pilot Study of Clpenthixol in Chronic Schizophrenics. *Curr. ther. Res.* 8, 220-225 (1966).
- 159 Tutunjian, K.H., Guido, J.A.: A New Piperidine Phenothiazine (Peperacetazine) in Chronic Psychotic Patients. *Am J. Psychiatr.* 119, 776-777 (1963).
- 160 Ucko, F.A.: Clinical Experience with Chlorprothixene, a New Psychotherapeutic Agent. *Dis. nerv. Syst.* 23, 453-455 (1962).
- 161 Villeneuve, A., Doghan, K., Lachance, R.: Une étude pilote de Doxaflumazine, une nouvelle phénothiazine pipérazinée. *Int. J. clin. Pharmacol.* 63, 246-255 (1972).
- 162 Villeneuve, C., Ananth, J.V., Ban, T.A.: A Butyrophenone Derivative, in the Treatment of Chronically Withdrawn Schizophrenic Patients. *Curr. ther. Res.* 12, 223-229 (1970).
- 163 Waldrop, F.N., Robertson, R.H.: A Comparison of the Therapeutic and Toxic Effects of Thioridazine and Chlorpromazine in Chronic Schizophrenic Patients. *Compr. Psych.* 2, 96-105 (1961).
- 164 Winkelman, N.W.: A Clinical and Socio-Cultural Study of 200 Psychiatric Patients Started on Chlorpromazine 10 1/2 Years Ago. *Am. J. Psychiat.* 120, 861-869 (1964).
- 165 Zapletálek, M., Pazdirek, S., Hübsch, T.: Clinical Experience with Clozapine in Psychoses. *Activ. nerv. sup.* 16, 203-204 (1974).

L E B E N S L A U F

Markus Pfeiffer

geboren am 30. März 1950 in Augsburg

Eltern: Dr.med. Johann Georg Pfeiffer

Dr.med. Irmgard Pfeiffer, geb. Geiger

1956-1961: Volksschule in Augsburg

1961-1970: J. Fugger-Gymnasium in
Augsburg

ab April 1971: Vorklinisches Medizin-
studium an der
Universität Tübingen

März 1974: Ärztliche Vorprüfung

ab Mai 1974: Klinisches Medizinstudium
an der L.-M.-Universität
München

Januar 1976: Beginn der Dissertation

Dezember 1977: Abschluß der ärztlichen
Prüfung

